

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

Mr Sc med Dr Novak Lakićević

**INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNIH ANEURIZMI KAO  
PROGNOSTIČKI FAKTOR ZA ISHOD LEČENJA**

- DOKTORSKA TEZA -

mentor: Prof. dr sc med Miroslav Samardžić

Beograd, 2015. godine

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

Mr Sc med Dr Novak Lakićević

**INTRAOPERATIVE RUPTURE OF CEREBRAL ANEURYSMS AS PROGNOSTIC  
FACTOR FOR TREATMENT OUTCOME**

- DOCTORAL DISSERTATION -

mentor: Prof. dr sc med Miroslav Samardžić

Belgrade, 2015.

Mentor: Prof dr Miroslav Samardžić, redovni profesor na Katedri hirurgije, u penziji  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

Članovi komisije:

Prof dr Danilo Radulović, vanredni profesor na Katedri hirurgije,  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

Prof dr Ljiljana Vujotić, vanredni profesor na Katedri hirurgije,  
Medicinski fakultet u Beogradu

---

Prof dr Momčilo Đorđević, redovni profesor na Katedri hirurgije, u penziji  
Medicinski fakultet u Beogradu, profesor u penziji

---

Datum odbrane

---

# INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNE ANEURIZME KAO PROGNOSTIČKI FAKTOR ZA ISHOD LEČENJA

Novak Lakićević

## REZIME

**Uvod** Lečenje intrakranijalnih aneurizmi i dalje je vrhunski neurohirurški izazov, bilo da se radi o mikrohkirurškoj operaciji ili endovaskularnom tretmanu. Intraoperativna ruptura (IOR-značajno krvavljenje koje prekida i menja redosled proceduralnih postupaka) je komplikacija koja se može javiti u oba slučaja. Ova studija bavi se mikrohkirurškim intraoperativnim rupturama. Analizira faktore koji mogu uticati na IOR intrakranijalne aneurizme, i uticaj IOR na ishod lečenja.

**Metod:** U trogodišnjem periodu od 01.01.2006. do 01.01.2009. na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu lečeno je ukupno 934 bolesnika sa intrakranijalnim aneurizmama, a 536 su ispunili kriterijume za uključenje u studiju.

**Rezultati:** Analizom podataka utvrđeno je da je 14.7% bolesnika imalo IOR, utvrđena je značajnost muškog pola, epileptičnih napada i disfazije kao prediktora intraoperativne rupture, dok za sve ostale testirane karakteristike (hipertenzija, kardiomiopatija, dijabetes, trudnoća, ranija intraoperativna ruptura, glavobolja, povraćanje, vertiginozni sindrom, viši gradus Fisher skale, lokalizacija i veličina aneurizme) nije bilo statistički značajne razlike. Prisustvo komatoznog stanja na prijemu je čak koreliralo sa manje intraoperativnih ruptura nego dobro stanje na prijemu. Učestalost IOR u našoj studiji iznosila je (79/536) 14.7%. Lokalizacija (ređa IOR kod ACM -11.93%, i u zadnjem slivu -oko 6%, a češća kod ACA -17.06%, ACI -17.26%,) i veličina aneurizme (kod malih: IOR u 68/439 ili 15.49%, velikih: 8/74 ili 10.8%, gigantskih: 3/23 ili 13.04%) aneurizmi

naizgled je imala uticaja, ali značajnost nije mogla biti dokazana. U fazi pre disekcije aneurizme rupturiralo je (7/79) 8.86%, u fazi disekcije (46/79) 58.22% a u fazi postavljanja klipa (26/79) 32.91%. Nije bilo značajnih razlika u ishodu zavisno od faze rupture u grupi pacijenata sa IOR. Većina IOR (58.23%) javila se u grupi bolesnika operisanih u prva 72 sata posle SAH. Analizom timinga operacije dolazimo do sledećih rezultata: Kod grupe rano operisanih, IOR se javlja u 46/167 (27.54%), kod operisanih u intermedijarnom periodu (3-10 dana od SAH): 25/103 (24.27%), a u grupi sa odloženom operacijom (posle 10+ dana od SAH): 8/266 (3%) sa razlikama koje su visoko statistički značajne. Poređenje ishoda u grupi svih rano operisanih (167) bez obzira na IOR govori u prilog boljeg ishoda u grupi pacijenata bez IOR, ali statistička značajnost nije mogla biti dokazana. Ishod lečenja, nezavisno od IOR bio je bolji kod bolesnika sa nižim WFNS gradusom preoperativno.

**Zaključak:** udružene bolesti ne utiču značajno na pojavu intraoperativne ruptуре intrakranijalne aneurizme, ali muški pol, difazija, epi napadi i dobro opšte stanje na prijemu povećavaju rizik od intraoperativne ruptуре. IOR se u našoj studiji najčešće javlja u fazi disekcije aneurizme i to u više od polovine svih IOR. Faza ruptуре nije uticala na ishod u našoj studiji. IOR se javlja značajno češće u grupi rano operisanih bolesnika, ali sama intraoperativna ruptura, ne utiče značajno na konačni ishod lečenja u svim grupama zavisno od timinga operacije. Stanje bolesnika, preoperativno (niži WFNS skor) najviše je uticalo na dobar ishod lečenja.

**Ključne reči:** intrakranijalna aneurizna, operacija, ruptura, faktori, ishod

**Naučna oblast:** hirurgija- neurohirurgija

UDK \_\_\_\_\_

# INTRAOPERATIVE RUPTURE OF CEREBRAL ANEURYSMS AS PROGNOSTIC FACTOR FOR TREATMENT OUTCOME

Novak Lakićević

## SUMMARY

**Introduction:** Both microsurgery and endovascular treatment of intracranial aneurysms, can be complicated with intraoperative rupture, (IOR-significant bleeding which interrupts and changes the order of procedural actions). Study deals with intraoperative rupture of intracranial aneurysms (IOR) during microsurgery, factors associated with IOR and it's influence to outcome.

**Method:** During three-year period (2006-2008), 934 patients were operated for aneurysms at Division of Neurosurgery, Clinical centre of Serbia, Belgrade. Of all, 536 patients met study inclusion criteria.

**Results:** IOR had 14.7%. Male gender, disphasia and and seizures were proven predictors of IOR. All other tested features had no significantce (hypertension, cardiomyopathy, diabetes mellitus, pregnancy, previous IOR, headache, vomiting, vertigo, higher Fisher score, size and localization of aneurysm). Commatous state at admission, correlated with even less IORs. Localization (less IOR in ACM 11.93%, posterior circulation 6%, more IOR in ACA -17.06% and ACI- 17.26%I) and size (in small: IOR in 68/439 (15.49%), big: 8/74 (10.8%), and giant: 3/23 (13.04%)) of aneurysm seemed to have influence, but couldn't be proved. In the phase prior to dissection, ruptured (7/79) 8.86%, at the stage of dissection (46/79) 58.22% and in the phase of the clipping (26/79) 32.91%. There were no significant differences in outcome

depending on the phase of the rupture in patients with IOR. Majority of IORs (58.23%) occurred in the early surgery group. Divided by the time of surgery: From patients operated early (first 72 hours after SAH), IOR had 46/167 (27.54%), intermediary: 25/103 (24.27%), and delayed: 8/266 (3 %) with differences highly significant. In group of early surgery (167) regardless to the IOR, better outcomes were in group of patients without IOR, but significance was not proven. Outcome, regardless to the IOR, was better in patients with lower WFNS scores preoperatively.

**Conclusion:** comorbidity does not affect the occurrence of IOR of intracranial aneurysms, but timing of surgery, male gender, initially good condition and epileptic seizures increase the risk. IOR in our study usually occurs during preparation of aneurysm (in more than half of all IORs). Phase of surgery in which rupture occurred did not affect the outcome. IOR occurred significantly more often in the early surgery group, but the intraoperative rupture, did not affect the outcome in all groups, (by timing of surgery), indicating that the surgical team was able to resolve bleeding without significant impact on the outcome. General condition of patients, preoperatively (lower WFNS score) strongly predicted good outcome.

**Key words:** intracranial aneurysm, surgery, rupture, factors, outcome

**Scientific field:** surgery- neurosurgery

**UDK** \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

Uvod.....	8
1.1. Patogeneza aneurizme i patofiziologija aneurizmalne rupture.....	9
1.2. Prirodni tok.....	15
1.3. Posledice aneurizmalne rupture.....	19
1.4. Hirurško lečenje aneurizmalne SAH.....	20
1.5. Intraoperativna ruptura cerebralne aneurizme.....	28
1.5.1. Mikrohrurška tehnika.....	35
1.5.2. Komplikacije IOR.....	39
1.5.3. Mortalitet i morbiditet IOR.....	40
1.5.4. Intraoperativna cerebralna protekcija.....	43
1.0 Ciljevi istraživanja.....	47
2.0 Materijal i metod.....	48
3.1. statistički metod.....	49
3.2. evidencijski karton.....	49
3.3. testovi.....	50
3.4. varijable.....	52
4.0 Rezultati.....	56
4.1. demografske karakteristike.....	56
4.2. trajanje hospitalizacije.....	60
4.3. hipertenzija.....	63
4.4. kardiomiopatija.....	65
4.5. diabetes mellitus.....	67
4.6. trudnoća.....	68
4.7. ranija ruptura.....	69
4.8. glavobolja/povraćanje.....	71
4.9. epilepsija.....	72
4.10. disfazija.....	74
4.11. motorna slabost.....	75
4.12. vertigo.....	76
4.13. sinkopa.....	78
4.14. koma.....	80
4.15. WHO gradus.....	82
4.16. Fisher score.....	83
4.17. lokalizacija aneurizme.....	85
4.18. veličina aneurizme.....	88
4.19. GOS i IOR.....	90
4.20. GOS i vreme operacije.....	92
4.21. GOS i faza rupture.....	95
4.22. WFNS i GOS.....	97
4.23. IOR i Rankin score.....	99
5.0 Diskusija.....	102
6.0 zaključci.....	107
7.0 literatura.....	109
8.0 spisak skraćenica.....	115



## 1.1 UVOD

Intrakranijalne cerebralne aneurizme i dalje ostaju vrhunski neurohirurški izazov i pored izuzetnih dostignuća moderne neurohirurgije uz svakodnevno usavršavanje mikrohkirurške tehnike i danas su još uvek praćene vrlo visokim morbiditetom i mortalitetom.

Mnogi od bolesnika sa rupturiranom cerebralnom aneurizmom umiru i pre dolaska do vrata bolnice, dok polovina lećenih bolesnika umire ili preživljava sa teškim sekvelama hemoragije. Brzo i tačno postavljanje dijagnoze je od presudnog značaja kod bolesnika sa subarahnoidnom hemoragijom (SAH). Nedavni radovi su potvrdili da je rizik od rehemoragije najveći u prvim časovima posle rupture. Kako je zadnjih godina pokazano da je subarahnoidna hemoragija oboljenje koje se može sprečiti, neurohirurzi su suočeni sa novim izazovom da dijagnostikuju i tretiraju nerupturirane aneurizme.

Intraoperativna aneurizmalna ruptura predstavlja najmanje željenu, ali čestu, ponekad neizbežnu i potencijalno smrtonosnu komplikaciju neurohirurškog lećenja. Naporan trening i višegodišnje iskustvo vaskularnih neurohirurga je preduslov za smanjenje pojave intraoperativnih aneurizmalnih ruptura i poboljšanje ishoda u slučaju njenog nastanka. Minuciozna tehnika mikrodisekcije, kao i detaljno planiranje redosleda postupaka svake operacije i predviđanje mogućih incidenata, vode konačnom smanjenju mortaliteta i morbiditeta.

Rano hirurško lećenje bolesnika sa rupturiranom aneurizmom od strane iskusnih neurohirurga u visoko specijalizovanim ustanovama danas je postalo bezbedno kao i odloženi tretman. Princip rane hirurgije minimalizovao je rizik od intrakranijalne

rehemoragije i istovremeno pružio mogućnost agresivnijeg i uspešnijeg tretmana posledica subarahnoidne hemoragije.

Problem intraoperativne ruptуре cerebralne aneurizme oskudno je obrađen u literaturi. Ovaj studija ima za cilj da prikaže naša iskustva u hirurškom lečenju aneurizmi i da istovremeno baci više svetla na rezultate savremenog mikrohrurškog pristupa u tretmanu rupturirane intrakranijalne aneurizme.

## **1.1. PATOGENEZA ANEURIZME I PATOFIZIOLOGIJA ANEURIZMALNE RUPTURE**

Patogeneza intrakranijalnih aneurizmi i danas je predmet brojnih rasprava. Danas se smatra da su sakularne aneurizme stečena oboljenja. Ranije teorije o kongenitalnom poreklu aneurizmi nisu potvrđene, ali kod obolelih može postojati *kongenitalna predispozicija* za nastanak aneurizme u vidu defekta u mišićnom sloju arterijskog zida. Činjenica da *cerebralne arterije velikim delom svog toka leže u subarahnoidnom prostoru gde ne postoji okolno potporno vezivno tkivo*, može takođe predstavljati predispoziciju za formiranje aneurizmi. Pretpostavlja se i da *hemodinamski faktori* dovode do nastanka degenerativnih procesa arterijskog zida (uključujući aterosklerozu i cepanje laminae elasticae internae), koji sa svoje strane doprinose nastanku i rastu aneurizmi. Pod uslovima povećanog protoka dolaze do izražaja cirkulatorni fenomeni kao što su *pojačanje aksijalnog toka, shear stres, separacija graničnih slojeva i turbulencija*,

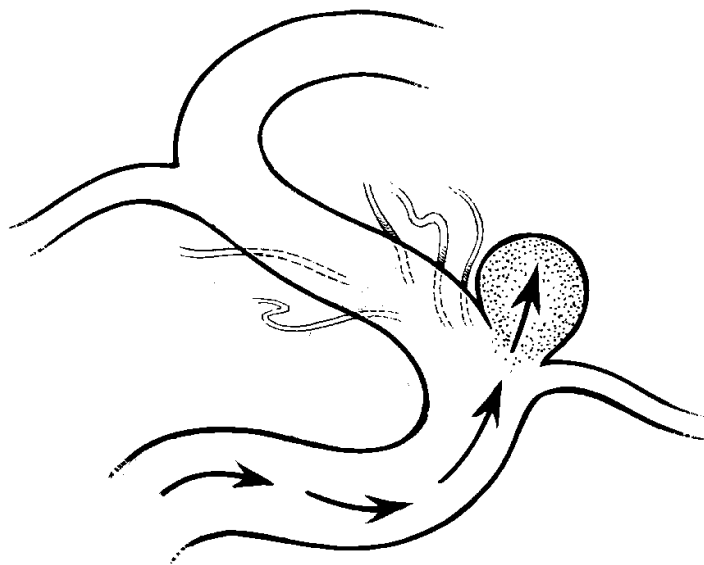
koji dovode do oštećenja arterijskog zida i iniciraju formiranje aneurizmalne vreće. Usled dejstva brojnih hemodinamskih faktora javljaju se vibracija i turbulencija i unutar same aneurizme zbog čega nastaju sekundarne degenerativne promene njenog vrata i fundusa.

Sugeriše se da *arterijska hipertenzija* igra takođe vrlo važnu ulogu u formiranju, rastu i rupturi aneurizme. Ali, kod pacijenata sa intrakranijalnom aneurizmom brojčani odnos između hipertoničara i osoba sa normalnom arterijskom tenzijom je isti kao u ostaloj populaciji.

Pored navedenih predisponirajućih faktora za nastanak sakularnih aneurizmi, postoje i drugi mehanizmi njihovog nastanka koji uključuju *traumatsko, infektivno i neoplastično* poreklo.

**Familijarne aneurizme** se viđaju u približno 2-10% svih aneurizmi. Najveća stopa incidence u svetu zabeležena je u istočnoj Finskoj. Familijarne aneurizme imaju jedinstvene kliničke karakteristike po kojima se razlikuju od sporadičnih aneurizmi: ruptura u mlađem životnom dobu (prosek 42 godine), znatno ređe se viđaju u regiji prednje komunikantne arterije i mnogo češće se javljaju kao multiple.

Sakularne aneurizme se formiraju na arterijskim bifurkacijama duž spoljašnje (konveksne) površine krivine matične arterije, upravljene su u pravcu krvne struje i po pravilu imaju pridružen set perforatora.



**Slika 1** Mesto nastanka aneurizme

Aneurizme imaju tendenciju spontanog rasta tokom vremena. Pokazalo se da je veličina aneurizme između 5-10 mm kritična za rupturu, ali ne postoji bezbedan limit ispod kojeg nema rupture. Između 90-95% intrakranijalnih aneurizmi se manifestuje intrakranijalnom hemoragijom.

Upozoravajući simptomi i znaci preteće aneurizmalne rupture su:

- 1 upozoravajuće krvarenje (warning leak)
- 2 aneurizmalna ekspanzija
- 3 ishemija mozga

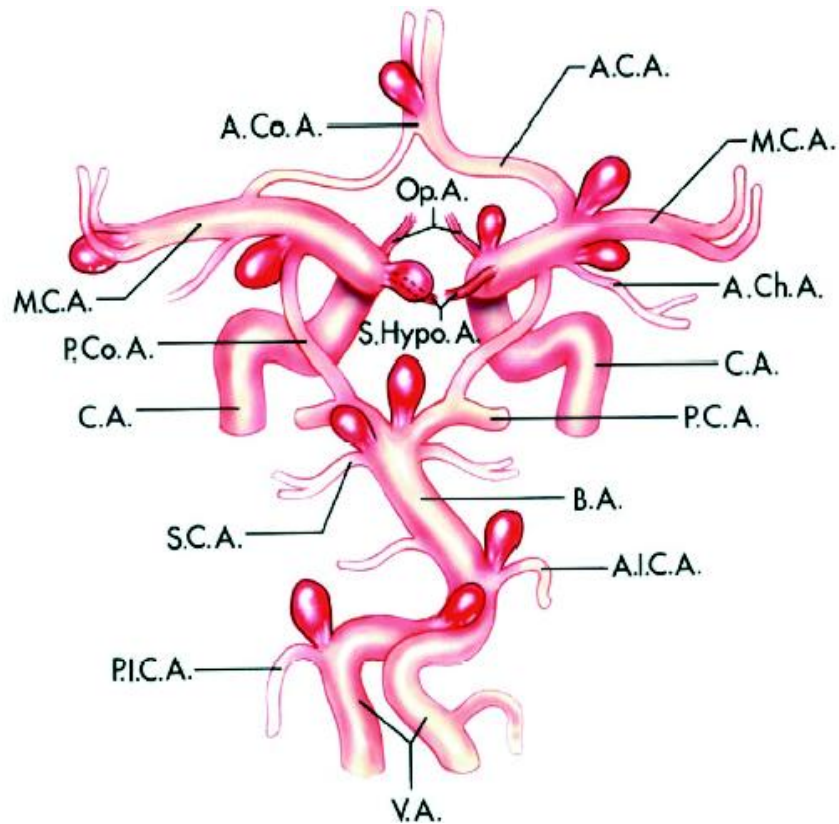
Klinička simptomatologija aneurizmalne rupture prevashodno zavisi od njene lokalizacije:

- 1 aneurizma prednje moždane arterije (ACA) dovodi do slabosti donjih ekstremiteta

- 2 aneurizma srednje moždane arterije (ACM) dovodi do hemipareze, disfazije ili hemianopsije
- 3 aneurizma zadnje komunikantne arterije (ACoPost) najčešće vodi do razvoja oftalmoplegije
- 4 karotiko-oftalmična aneurizma vodi u unilateralni gubitak vida ili stvara defekte u vidnom polju

Tipičan opis rupturiranja aneurizme je u vidu iznenadne i eksplozivne **najgore glavobolje u životu**. Kateholaminsko pražnjenje koje nastaje usled subarahnoidne hemoragije dovodi do iritacije miokarda koja ponekad može dovesti do srčane aritmije, infarkta miokarda, plućnog edema i iznenadnog srčanog zastoja.

Ruptura aneurizme može se teorijski predvideti **LAPLACE-ovim zakonom** koji primenjen na aneurizme kaže da je *opterećenje aneurizmalnog zida direktno proporcionalno intraaneurizmalnom pritisku i dijametru aneurizmalne vreće i obrnuto proporcionalno debljini aneurizmalnog zida*. Ruptura nastaje kada povećanje arterijskog pritiska, veličina aneurizme i istanjenost njenog zida prevaziđu naprezanje koje čvrsti (kolageni) aneurizmalni zid može da toleriše.



**Slika 2** Lokalizacija intrakranijalnih sakularnih aneurizmi

**Srednji arterijski pritisak (MAP)** jednak je razlici sistolnog ( $TA_S$ ) i dijastolnog ( $TA_D$ ) arterijskog pritiska u nivou karotidnih arterija:

$$MAP = TA_S - TA_D$$

**Cerebralni perfuzioni pritisak (CPP)** jednak je razlici između srednjeg arterijskog pritiska (MAP) i intrakranijalnog pritiska (ICP). Normalna adultna vrednost CPP iznosi  $>50\text{mmHg}$ :

$$CPP = MAP - ICP$$

Ispod donjeg autoregulacijskog limita (CPP=50mmHg), cerebralni krvni sudovi su maksimalno dilatirani i CBF pasivno sledi MAP (CBF↓). Iznad gornjeg autoregulacijskog limita (CPP=150mmHg), povećanje MAP direktno povećava cerebralni protok (CBF↑). **Hiperkarbija, hipoksija i acidoza** dovode do lokalne vazodilatacije povećavajući cerebralni krvni protok.

**Cerebralni protok krvi (CBF)** jednak je količniku cerebralnog perfuzionog pritiska (CPP) i cerebrovaskularne rezistance (CVR):

$$\text{CBF} = \text{CPP} / \text{CVR} = (\text{MAP} - \text{ICP}) / \text{CVR}$$

normalna vrednost CBF iznosi 50-55 ml/100gr/min

$$\text{CBF}^{\text{SIVE MASE}} : \text{CBF}^{\text{BELE MASE}} = 3-4 : 1$$

Vrednost CVR zavisi od parcijalnog pritiska CO<sub>2</sub> u krvi i konstantna je pri vrednosti pCO<sub>2</sub> 20-80mmHg.

**Cerebralni metabolički utrošak kiseonika (CMRO<sub>2</sub>)** iznosi prosečno 3-3.8 ml/100mg/min. Utrošak kiseonika se javlja zbog toga što neuroni troše energiju za održavanje ćelijskog integriteta (homeostaze) neurona i transmisiju električnih impulsa.

Najčešće mesto krvarenja je fundus aneurizme (84%). Posebnu sklonost ka krvarenju pokazuju baby aneurizme (ćerke), jer je njihov zid najtanji. Količina krvi ispuštena tokom jedne aneurizmalne rupture može biti zanemarljiva (u vidu upozoravajućeg krvarenja) ili masivna (zapremine i veće od 150 ml krvi) koja dovodi do trenutne smrti u oko 15% aneurizmalnih ruptura. Neposredno posle rupture dolazi do

privremenog *cirkulatornog aresta*, kada se intrakranijalni pritisak povećava do vrednosti dijastolnog krvnog pritiska, tako da je cerebralni krvni protok omogućen samo tokom sistole. Pretpostavlja se da je ovo mehanizam koji pomaže da se krvarenje zaustavi dovodeći do *tranzitorne globalne ishemije* koja dozvoljava krvi da koaguliše.

Tromboza aneurizme se razvija u zavisnosti od njene zapremine, širine njenog otvora (usta) i drugih faktora. Male aneurizme retko tromboziraju, dok jedna polovina džinovskih u sebi sadrži tromb. Usporavanje krvnog toka (vazospazam) ubrzava proces stvaranja tromba koji potom može slati emboluse u distalne arterije.

Aneurizme su često praćene kongenitalnim anatomskim vaskularnim anomalijama i to najčešće aneurizme prednje komunikantne arterije: hipoplazija prekomunikantnog (A<sub>1</sub>) segmenta, infundibulum (piramidno proširenje dijametra 3-4 mm od koga počinje ACoPost), perzistentne fetalne karotiko-bazilarne anastomoze, fenestracije i duplikacije arterija.

## 1.2. PRIRODNI TOK INTRAKRANIJALNE ANEURIZME

**Nerupturirane aneurizme** u okviru subarahnoidne hemoragije otkrivaju se kao:

- 1 aneurizme koje nisu rupturirale, ali daju simptome (npr. midrijazu usled kompresije na okulomotorijus)
- 2 incidentno otkrivene aneurizme koje ne daju simptome

Najvažnija karakteristika nerupturirane aneurizme je njena **veličina**. Kod nerupturirane aneurizme rizik od rupture se procenjuje na 1-2% godišnje, što znači da verovatnoća hemoragije raste sa mlađim životnim dobom bolesnika u trenutku



postavljanja dijagnoze. Smatra se da manje aneurizme (dijametra manjeg od 10 mm) ređe krvare.

Shodno niskom operativnom morbiditetu malih i srednjih nerupturiranih (hladnih) aneurizmi u prednjoj cirkulaciji, kod osoba dobrog zdravstvenog stanja i očekivanog trajanja života dužeg od 5 godina preporučuje se hirurški tretman. Drugi autori nalaze da je dužina preostalog života od 12 godina kritična granica, tako da se, ukoliko se očekuje da pacijent živi duže od 12 godina, preporučuje hirurško lečenje. Što se tiče veličine aneurizme, smatra se da hladne aneurizme dijametra  $\geq 10\text{mm}$  treba operisati odmah, aneurizme veličine 7-9mm treba hirurški tretirati kod mlađih osoba dobrog zdravstvenog stanja, dok one manjeg dijametra treba pratiti serijskom angiografijom.

Neuroradiološko ispitivanje asimptomatskog pacijenta indikovano je u prisustvu pozitivne familijarne anamneze i kod bolesti koje su češće udružene sa pojavom aneurizmi (npr. bolest policističnih bubrega). Kod osoba prvog stepena srodstva poželjno je načiniti MRI/MRA. Sumnjiv nalaz zahteva praćenje i eventualno digitalnu cerebralnu pangiografiju.

Ruptura aneurizme dovodi do letalnog ishoda kod 10-15% bolesnika pre nego što stignu do bolnice (oko 30% ruptura događa se u snu). Ukupni mortalitet aneurizmalne subarahnoidne hemoragije iznosi 45% i najveći je u prvih 24 sata posle rupture. Ukupno trećina preživelih bolesnika ostaje sa deficitom umerenog ili teškog stepena, a 2/3 bolesnika sa hirurški uspešno rešenom aneurizmom (klip aneurizme) nikada se neće vratiti istom kvalitetu života kao pre ataka hemoargije.

Reruptura aneurizme jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta subarahnoidne hemoragije. Rizik od rerupture aneurizme raste sa Hunt-Hess-ovim

gradusom i ne zavisi od lokalizacije aneurizme. Mirovanje u krevetu i hiperdinamska terapija ne sprečavaju rerupturu. **Rana hirurška intervencija** je jedina optimalna prevencija aneurizmalne rerupture.

Incidenca rerupture je najveća u toku prvog dana posle hemoragije i iznosi 4%, a zatim za svaki sledeći dan do 13. dana još po 1.5%. Između 15-20% aneurizmi rerupturira u toku 14 dana, a 50% rerupturira u toku 6 meseci posle hemoragije, posle čega rizik od rerupture pada na 3% godišnje.

Jedan od šest pacijenata sa aneurizmalnom hemoragijom doživljava rerupturu koja ostavlja težak neurološki deficit ili dovodi do letalnog ishoda.

Preliminarni izveštaj koji je izdala **Internacionalna studija za nerupturirane intrakranijalne aneurizme (ISUIA, 2003)** ukazuje na rizik od rupture za aneurizme veličine <10mm, >10mm i >25mm od 0.05%, 1% i 6% na godišnjem nivou, kod osoba bez ranije subarahnoidne hemoragije. Kod osoba sa prethodnom subarahnoidnom hemoragijom do koje dolazi usled rupture aneurizme druge lokalizacije, godišnji rizik od rupture iznosi 0.5% i 1%, za aneurizme veličine <10mm i >10mm. Prema ovom izveštaju ukupni mortalitet posle aneurizmalne rupture iznosi 66%.

Druge serije ukazuju na skoro konstantan godišnji rizik od rupture intrakranijalne aneurizme od 1.3% sa stopom mortaliteta od 52% (**Juvela**) ili pokazuju kumulativnu stopu ruptura na petogodišnjem/desetogodišnjem nivou od 4.5% i 19% za aneurizme <10mm odnosno 33.5% i 59.5% za aneurizme >10mm (**Tsutsumi**).

Kao faktori rizika rasta nerupturiranih aneurizmi označeni su lokalizacija aneurizme na srednjoj moždanoj arteriji, multiple aneurizme, veličina  $\geq 5$ mm i prisustvo subarahnoidne hemoragije u porodičnoj anamnezi.

S obzirom na relativno konstantan rizik od aneurizmalne rupture od približno 1-2% na godišnjem nivou, imajući u vidu sklonost većih aneurizmi i onih na pojedinim lokalizacijama ka rupturi (npr. vrh bazilarne arterije), te starost bolesnika i očekivani životni vek, preporuka pojedinih autora za sve pacijente sa nerupturiranom aneurizmom i sa očekivanom dužinom života manjom od 15-35 godina ili za aneurizme prednje cirkulacije dijametra <7mm je konzervativni tretman i praćenje. Međutim, autori u zemljama sa 2-3 puta većom tendencijom ka aneurizmalnoj rupturi (Finska), mikrohkirurški tretman preporučuju svim pacijentima zadovoljavajućeg opšteg stanja koji su mlađi od 65 godina, čak i u slučaju nerupturiranih aneurizmi veličine 3-4mm.

Organizacija urgentne 24-časovne dijagnostike i terapije bolesnika sa aneurizmalnom intrakranijalnom hemoragijom može biti veoma zahtevna. Iako digitalna subtrakciona cerebralna panangiografija (DSA) i dalje predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze, multislajsna spiralna CT angiografija se u nekim neurohirurškim centrima koristi kao primarni dijagnostički modalitet, jer je brza i neinvazivna, omogućava za hirurga veoma korisnu prostornu 3D rekonstrukciju aneurizme i istovremeno sagledava kalcifikacija arterija ili aneurizmalnog zida, a kod aneurizmi dijametra većeg od 2mm ima uporedivu senzitivnost i specifičnost sa DSA.

Mesto ruptore aneurizme može se uočiti na snimcima kao manje vrećasto izbočenje njenog zida.

### 1.3. POSLEDICE ANEURIZMALNE RUPTURE

Posledice ruptur intrakranijalne aneurizme se prema vremenu nastanka mogu podeliti na:

#### 1 neposredne:

##### A *hemoragija:*

- 1 subarahnoidna (kod 95% ruptura)
- 2 intracerebralna (kod 20-40% ruptura)
- 3 intraventrikularna (kod 13-28% ruptura)
- 4 subduralna (kod 2-5% ruptura)
- 5 intraaneurizmalna
- 6 sekundarna u moždanom stablu (DURET)
- 7 okularna hemoragija

##### B *hernijacija mozga:*

- 1 subfalksna
- 2 transtentorijalna
- 3 transforaminalna

##### C *akutni edem mozga*

##### D *akutni hidrocefalus*

#### 2 odložene:

##### A *rerruptura aneurizme*

- B *infarkt mozga*
- 1 vazospazam
  - 2 kompresivni efekat intracerebralnog hematoma
  - 3 kompresivni efekat hernijacije mozga
  - 4 smanjena cerebralna perfuzija - nastaje usled sistemske hipotenzije, hipovolemije, hiponatremije i hipoksije
- C *edem mozga*
- D *hronični hidrocefalus*

#### **1.4. HIRURŠKO LEČENJE ANEURIZMALNE SAH**

Hirurška obliteracija rupturirane intrakranijalne aneurizme je terapijska opcija izbora (pod uslovom da je tehnički izvodljiva). Ukoliko hirurško rešavanje aneurizme nije moguće zbog njene veličine, lokalizacije i lošeg opšteg stanja bolesnika, treba pokušati sa endovaskularnim procedurama. Nikada ne treba izgubiti iz vida činjenicu da je mortalitet konzervativnog tretmana intrakranijalne aneurizme blizak 100%.

Hirurški terapijski protokoli nisu uniformni, ali u principu se operativno lečenje preporučuje kod pacijenata u Hunt-Hess gradusu I i II odmah po dijagnostikovanju aneurizme (prema nekim autorima i gradus III je povoljan), dok se pacijenti gradusa  $\geq$ III tretiraju konzervativno do poboljšanja stanja i prelaska u povoljan gradus. Pojedini hirurški protokoli za pacijente Hunt-Hess gradusa III-V predviđaju eksternu drenažu (ventrikulostomiju) odmah po prijemu u bolnicu, posle koje sledi hirurška obliteracija aneurizme u okviru 24 sata. Alternativa ventrikulostomiji su serijske LP.

Agresivnim tretmanom postiže se povoljan ishod, čak i kod pacijenata u Hunt-Hess gradusu V. Prema pojedinim autorima operacija se treba izvesti u prva 4 sata po rupturi (Yonekawa, Le-Roux), tako da hitna neurohirurška intervencija posle aneurizmalne hemoragije nije indikovana samo u slučaju:

- 1 fiksiranog teškog neurološkog deficita
- 2 poodmaklog životnog doba
- 3 dugotrajnog Hunt-Hess gradusa V (>4 sata)
- 4 perzistentnog teškog stanja i pored ventrikulostomije

Istraživanja pokazuju da rano hirurško lečenje pacijenata u teškom stanju (Hunt-Hess/WFNS gradusi IV i V) u vremenskom intervalu od 6-12 sati posle rupture, pogotovu u prisustvu intrakranijalnog hematoma, daje zadovoljavajuće rezultate.

Po uvođenju operativnog mikroskopa u neurohirurške operacije morbiditet i mortalitet bolesnika sa rupturom intrakranijalne aneurizme je u stalnom opadanju<sup>28</sup>.

Prednosti rane hirurške intervencije (u periodu od 48-96 sati po rupturi) su:

- 1 eliminacija rizika od rehemoragije
- 2 primena hiperdinamske terapije bez rizika od rupture
- 3 eliminacija vazogenih supstanci iz subarahnoidnog prostora i njegova lavaža tromboliticima
- 4 snižava ukupni terapijski mortalitet (uz nešto povećani intraoperativni mortalitet)

Prednosti odložene hirurške intervencije (u periodu od 10-14 dana posle rupture) su:

- 1 izostanak inflamacije i edema mozga koji zatevaju njegovu ekstenzivnu retrakciju i dovode do laceracije
- 2 manji rizik od intraoperativne rupture aneurizme nego kod rane operacije
- 3 nema solidnog koaguluma koji ometa intervenciju
- 4 nema rizika od vazospazma posle mehaničke iritacije i manipulacije krvnih sudova

Apsolutne indikacije za hirurško lečenje intrakranijalnih aneurizmi (**Dolenc**) su prisustvo (u ostalim slučajevima dolazi u obzir endovaskularna terapija):

- 1 bilateralnih aneurizmi
- 2 fuziformnih aneurizmi
- 3 posttraumatskih aneurizmi

Cilj aneurizmalne hirurgije je sprečiti rupturu ili dalje povećavanje aneurizme i u isto vreme sačuvati normalne krvne sudove uz minimalnu leziju mozga i kranijalnih nerava.

Idealno hirurško rešenje sakularne aneurizme sastoji se u postavljanju klipa na njen vrat, posle čega je aneurizma isključena iz cirkulacije. U slučaju da je takav postupak neizvodljiv može se izvesti oblaganje (wrapping, englobage) aneurizme koje uvek nosi rizik od rehemoragije:

- 1 delom mišića
- 2 komadom pamučne vate ili muslina
- 3 plastičnim polimerom

4 teflonom i fibrinskim lepkom

Posle postavljanja klipa na vrat aneurizme ponekad zaostaje deo njenog vrata koji nije obuhvaćen klipom koji se naziva **aneurizmalni rest**. Čak i mali rest (veliĉine 1-2mm) vremenom se moŹe uvećati i dovesti do rupture posle više godina, posebno kod mladih pacijenata. Pacijenti sa restom se moraju pratiti serijskim angiografijama.

**Rehemoragija** kod pacijenata sa kompletnom hirurškom obliteracijom aneurizme (klip) dešava se u 1% sluĉajeva, dok stopa formiranja de novo aneurizmi na novoj lokaciji iznosi 0.37-1.8% godišnje. Posle nepotpune hirurške obliteracije (aneurizmalni rest) stopa rehemoragija iznosi 0.4-2.9% godišnje. Kod svih osoba sa aneurizmatском hemoragijom savetuje se periodiĉno neuroradiološko ispitivanje putem DSA i angiMRI svakih 5-10 godina posle operacije ili embolizacije.

Aneurizme mozga mogu biti predmet:

- 1 elektivne hirurgije - tretman nerupturirane aneurizme
- 2 akutne hirurgije - tretman rupturirane aneurizme
- 3 urgentne hirurgije - tretman rupturirane aneurizme sa intracerebralnim hematomom
- 4 kompleksnih hirurških pristupa (advanced approach) - previđeni su za tretman dŹinovskih aneurizmi

Korišćenje **temporeernih klipova** omogućava bezbednu i oštru diskeciju aneurizme, ali uz što je moguće kraću okluziju (maksimalno do 5 minuta). Osim toga, plasiranje temporenog klipa na proksimalni arterijski krvni sud u sluĉaju iznenadne



intraoperativne rerupture zaustavlja nekontrolisano krvarenje i omogućava sagledavanje anatomskih struktura i pravilno pozicioniranje klipa. Ruptura tokom disekcije aneurizme uz prethodno plasirane temporerne klipove obično olakšava klipovanje (nema značajnijeg krvarenja).

**Mikromakaze** se koriste u oštroj disekciji aneurizme za presecanje arahnoidnih traka i membrana, dok se kada su zatvorene mogu iskoristiti i kao oštar disektor.

Dužina **aneurizmalnog klipa** mora biti 1.5 puta veća od širine vrata aneurizme. Plasiranje klipa na vrat aneurizme olakšano je posle postavljanja temporernih klipova koji smanjuju intraluminalni pritisak i omekšavaju aneurizmalnu vreću (posebno od značaja u rešavanju malih aneurizmi). U slučaju da prvi klip spadne sa vrata aneurizme, njegovu poziciju treba osigurati plasiranjem sledećeg koji se postavlja proksimalnije od prvog (dvostruko klipovanje). Hirurško rešavanje kompleksnih i džinovskih aneurizmi često zahteva upotrebu više klipova.

Aneurizme malih dimenzija (2-3 mm) poseduju vrlo fragilan zid i mogu biti veoma teške za klipovanje. Radi bezbednog zatvaranja klipa oko vrata aneurizme uvek treba obuhvatiti klipom i tanak sloj zdravog arterijskog zida čime se minimalno smanjuje lumen arterije. Mini aneurizme mogu se smanjiti bipolarnom koagulacijom (dok je proksimalna arterija pod kontrolom temporernog klipa) ili obmotati komadom pamučne vaticе (indukcija fibroze) i zatim zaliti fibrinskim lepkom.

Jedna od pomoćnih tehnika koja se može iskoristiti u hirurškom lečenju kompleksnih ili naizgled nerešivih aneurizmi je administracija **adenozina** (endogeni nukleozid koji blokira transport intracelularnog jona  $Ca^{++}$  u srčanom mišiću). Adenozin izaziva tranzitorni srčani zastoј (asistoliju) praćenu cirkulatornim arestom i kratkotrajnom

hipotenzijom (splasnjavanje aneurizmalne vreće i mozga) koja tokom 30-60 sekundi dozvoljava adekvatno postavljanje klipa.

Posle uspešnog postavljanja klipa na vrat aneurizme poželjno je resecurirati njenu vreću čime se obezbeđuje finalna kontrola klipovanja, dekomprimuju okolne strukture ili uzima isečak aneurizmalnog zida za potrebe histopatološke analize.

U mikrohkirurškom tretmanu kompleksnih intrakranijalnih aneurizmi danas su neophodni intraoperativna angiografija i ultrazvuk (mikrovaskularni Doppler).

## **KONTROVERZE U TRETMANU RUPTURIRANIH CEREBRALNIH ANEURIZMI**

Zaključci prvog **J. LAWRENCE Pool Memorial Research** simpozijuma (2005) razrešavaju mnoga kontroverzna pitanja u terapiji subarahnoidne hemoragije aneurizmalnog porekla (aSAH):

- 1 bolji ishod imaju bolesnici koji se leče u specijalizovanim "high-volume" ustanovama i to od strane iskusnijih hirurga
- 2 rani hirurški ili endovaskularni tretman aSAH značajno smanjuje rizik od rehemoragije kod bolesnika tretiranih antifibrinolitičkom terapijom (adimistracija epsilon-amino kaproične ili traneksamične kiseline), tako da se bolji ishod može očekivati od terapijskog protokola koji bi uključio kombinovanu primenu antifibrinolitičkih lekova i ranog aneurizmalnog hirurškog/embolizacijskog tretmana

- 3 eksterna ventrikularna drenaža kod bolesnika Hunt-Hess gradusa IV-V je od nesumnjivog značaja, ali kod onih u gradusu III je diskutabilna, jer sa jedne strane deluje pozitivno redukujući intrakranijalnu hipertenziju (prisutna kod bolesnika sa lošijim ishodom), ali sa druge vrlo verovatno povećava stopu rehemoragija (aneurizmalno krvarenje prestaje kada se ICP približi MAP posle ruptуре, tako da snižavanje intrakranijalnog pritiska kod bolesnika sa aneurizmalnom rupturom može povećati transmuralni pritisak u aneurizmi i dovesti do rerupture)
- 4 lumbalna likvorna drenaža može biti od koristi kod bolesnika sa obliterated aneurizmom posle SAH, jer smanjuje incidencu vazospazma i ishemičkih komplikacija posle hemoragije
- 5 fenestraciju laminae terminalis treba načiniti uvek ukoliko je moguće, jer smanjuje rizik od nastanka hidrocefalusa posle aSAH. Iako ovaj postupak može dovesti do kritične hipovolemije likvora sa evidentnim kliničkim znacima transtentorijalne hernijacije (ugibanje mozga ili sinking brain syndrome), postavljanje pacijenta u Trendelenburg-ov položaj vrlo brzo dovodi do rezolucije simptoma i sprečava pozne sekvele
- 6 primena umerene intraoperativne hipotermije poboljšava ishod lečenja
- 7 upotreba temporernih klipova uz adekvatnu farmakološku neuroprotekciju za vreme mikrodisekcije aneurizme je opravdana. Iako se rutinska temporerna okulzija trajanja do 14 minuta u principu dobro podnosi, mlađi bolesnici u dobrom stanju pokazuju bolju toleranciju

- 8 rutinska intraoperativna angiografija vrlo je poželjna i pored morbiditeta od oko 1% i povremenih lažno pozitivnih/negativnih rezultata
- 9 dekompresivna hemikraniektomija kod bolesnika u lošem aSAH statusu može biti od koristi samo u pojedinim dobro selektovanim slučajevima

Preporuke simpozijuma za hirurški tretman aneurizmi proizilaze iz analize velikih kliničkih serija (**International Study of Unrupted Intracranial Aneurysms, Juvela, Rinkel**) i kažu da:

- 1 sve simptomatske cerebralne nerupturirane aneurizme treba lečiti osim u slučaju teških udruženih bolesti, duboke starosti ili anatomskih karakteristika aneurizme kada se terapijski rizik približava 25%
- 2 male slučajno dijagnostikovane (incidentne) aneurizme dijametra <5mm treba tretirati konzervativno u gotovo svim slučajevima (izuzetak su psihološki uzdrmane osobe koje se teško nose sa činjenicom da poseduju nerupturiranu aneurizmu kada je lečenje aneurizme opravdano), dok aneurizme dijametra >5 mm kod osoba mlađih od 60 godina treba ozbiljno uzeti u obzir za lečenje. Aneurizme dijametra <10 mm treba lečiti gotovo kod svih osoba mlađih od 70 godina
- 3 mikrohirurška obliteracija aneurizme (klipovanje) treba da bude tretman izbora za aneurizme prednje cirkulacije kod mlađih osoba (aneurizme niskog rizika) kada ima prednost u odnosu na endovaskularni tretman

I pored opštih preporuka, individualni terapijski pristup je neophodan i može biti promenljiv od slučaja do slučaja.

## 1.5. INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNE ANEURIZME

Incidenca **intraoperativne rupture cerebralne aneurizme (IOR)** procenjuje se na 5-50%<sup>1,12,44</sup>.

U starijim hirurškim serijama intraoperativna ruptura je mnogo češća i verovatno je rezultat hirurškog neiskustva iz doba pionirske mikroneurohirurgije, tako da **Pertuiset**<sup>4</sup> (1979) objavljuje incidencu intraoperativnih ruptura od 61% od kojih je verifikovan distalni rascep na aneurizmalnoj vreći u 90% slučajeva. Već **Kassell**<sup>5</sup> (1981) u svojoj seriji beleži značajno manju incidencu intraoperativnih ruptura od 26%.

**Graf i Nibbelink**<sup>3</sup> (1981) u rezultatima randomizovane kooperativne studije prikazuju iznenađujuće nisku incidencu intraoperativne rupture od 18%. Ipak, u ovoj seriji od 228 pacijenata, postoperativne komplikacije su prisutne kod više od 70% operisanih sa ukupnim mortalitetom od 44% posle šest meseci od hirurške intervencije.

Incidenca IOR u najnovijim hirurškim serijama je znatno smanjena tako da u seriji koju objavljuje **Leipzig**<sup>12</sup> (2005) ukupna incidenca IOR po tretiranoj aneurizmi iznosi 6.7%. Današnja stopa IOR pokazuje mnogo povoljniji odnos u odnosu na incidencu IOR do kojih dolazi tokom endovaskularnih procedura koje iznose u zavisnosti od objavljene serije od 2.4 do 2.9% (**Viñuela**<sup>17</sup>, **Guglielmi**<sup>18</sup> i **Watson**<sup>19</sup>).

Varirajuća incidenca intraoperativnih aneurizmalnih ruptura posledica je njenog različitog definisanja od strane različitih autora, jer se u pojedinim serijama manja krvarenja do kojih dolazi tokom aplikacije aneurizmalnog klipa ne uzimaju u obzir i ne ubrajaju u njih. **Chandler**<sup>13</sup> definiše IOR kao krvarenje koje prekida i menja redosled mikrohkirurških postupaka i ne uključuje manja krvarenja koja se lako hirurški kontrolišu.

**Giannota**<sup>14</sup> u intraoperativne ruptore takođe ne ubraja krvarenja do kojih dolazi tokom aplikacije klipa i koja se jednostavno mogu kontrolisati zatvaranjem njegovih krakova. Međutim, u serijama koje objavljuju **Le Roux**<sup>15</sup> i **Rinne**<sup>16</sup> u svojim studijama u IOR ubrajaju i manja intraoperativna aneurizmalna krvarenja.

Iako do neželjenog i nekontrolisanog krvarenja može doći u bilo kojoj fazi hirurške obliteracije aneurizme, postoje određeni faktori koji su povezani sa većim rizikom od intraoperativne ruptore. Rizik od intraoperativne ruptore cerebralne aneurizme povećan je kod<sup>12,14,21</sup>:

- 1 džinovskih aneurizmi
- 2 aneurizmi bazilarne arterije (AB)
- 3 aneurizmi prednje moždane arterije (ACA)

**Batjer i Samson**<sup>2</sup> (1986) pokazali su da se intraoperativna ruptura aneurizme može očekivati u tri momenta:

- 1 **faza predisekcije** (inicijalno prikazivanje aneurizme) - ruptura aneurizme se dešava za vreme izvođenja kraniotomije, otvaranja dure ili rane retrakcije mozga. Može biti spontana ili izazvana vibracijama hirurških instrumenata ili izazvana promenama u transmuralnom pritisku u trenutku otvaranja dure i prilikom postavljanja retraktora na moždani parenhim. Mortalitet IOR nastalih u ovoj fazi iznosi 75%, a incidenca 7%.
- 2 **faza disekcije aneurizme** - IOR je najčešća tokom ove faze i javlja se kao posledica tupe ili oštrem preparacije aneurizme (incidenca 48%). Ukoliko je posledica *tupe preparacije* disektorom, kukom ili mikropincetom u cilju

odvajanja aneurizme od okolne vaskulature i okružujuće arahnoidne, kao i uklanjanja krvnog ugruška iz subarahnoidnog prostora ili okoline aneurizmalne vreće, rascep koji nastaje je relativno velik, lociran je na proksimalnom delu aneurizmalne vreće i često se širi na njen vrat ili čak ka matičnom krvnom sudu na kojem se aneurizma i nalazi. Krvarenje iz rascepa nepravilnog oblika profuznog je karaktera i ne reaguje na nežnu tamponadu ili anesteziološku hipotenziju. U gotovo svim slučajevima, stepen preparacije aneurizme u trenutku rupture nije zadovoljavajući i ne omogućava definitivno plasiranje klipa i zahteva upotrebu temporernog klipa radi uspostavljanja kontrole krvarenja i dopunsku disekciju aneurizme. Pokušaj direktnog postavljanja klipa u slučaju velikog rascepa se ne preporučuje već treba produžiti sa diskecijom uz korišćenje dva aspiratora i temporernog klipa. Ukoliko je ruptura posledica *oštre preparacije* (lezija nastaje upotrebom noža za arahnoidnu ili mikromakazu) ona se dešava u manjem broju slučajeva i tada se obično radi o punktiformnom rascepu koji se relativno lako kontroliše aspiratorom. Rascep je po pravilu lociran distalno na aneurizmalnoj vreći i do njega dolazi u kasnijoj fazi disekcije. Krvarenje po pravilu prestaje po blagoj tamponadi mesta ruptore i uz postavljenje aspiratora na rascep, čime se uspešno obezbeđuje kontrola krvarenja i omogućava plasiranje klipa i bez upotrebe temporernog klipa s obzirom da je adekvatna preparacija aneurizme obično već izvršena. Može se i pokušati sa bipolarnom koagulacijom čime se uspešno smanjuje veličina rascepa ili čak eliminiše krvarenje.

Iz navedenog jasno proizilazi preporuka u pogledu selekcije mikrohiruske tehnike za disekciju aneurizme - treba eliminisati tupu preperaciju u regiji aneurizme. Hirurg treba da koristi ekstenzivno oštro otvaranje arahnoideje nad proksimalnim i distalnim krvnim sudovima, kao i nad samom aneurizmom pomoću mikromakaza ili mikronoža za arahnoideju. Korišćenjem blage aspiracije razmiču se aferentni i eferentni krvni sudovi oko aneurizme, čime se pristupa skrivenom subarahnoidnom prostoru oko aneurizme i prikazuje vrat aneurizme. Oštrom disekcijom treba nastaviti i uklanjanje subarahnoidnog krvnog ugruška.

3 **faza plasiranja klipa** - IOR tokom ove faze se javlja u 45% slučajeva. Ruptura aneurizme nastaje zbog nepotpunog prikazivanja aneurizme ili loše hirurške tehnike pri aplikaciji klipa. Rascepi koji nastaju u fazi plasiranja klipa su slični onima koji nastaju pri tupoj preperaciji aneurizme - relativno su veliki, proksimalno locirani i praćeni jakim krvarenjem koje je posledica perforacije ili kidanja zida aneurizme krakom aneurizmalnog klipa. Ovakvo krvarenje obično nastaje pre potpunog zatvaranja klipa i pojačava se pri sastavljanju krakova klipa što obično dovodi do proširenja veličine rascepa. U ovom slučaju treba odustati od plasiranja klipa pre nego se zatvore kraci, upotrebiti dva aspiratora kako bi se sagledalo mesto rascepa i proceniti mogućnost permanentnog klipovanja. Vizuelizacija i kontrola krvnog protoka kroz aferentne i eferentne arterijske grane je od krucijalnog značaja za adekvatno pozicioniranje klipa<sup>35</sup>. Rascepi nastali usled loše mikrohiruske tehnike obično nastaju prilikom zatvaranja klipa i locirani su distalno na aneurizmalnoj vreći. Posledica su



pokretanja aneurizmalne vreće prilikom pozicioniranja klipa usled čega dolazi do nekompletne okluzije vrata aneurizme ili nedovoljnog pritiska klipa zbog čega okluzija nije potpuna i perzistira manji kanal između matične arterije i aneurizmalne vreće. Krvarenje je po pravilu manjeg intenziteta. U većini slučajeva potrebno je okludirati matičnu arteriju temporarnim klipom i zatim dovršiti disekciju aneurizme, kako bi se omogućilo definitivno pozicioniranje klipa. IOR tokom ove faze prouzrokuje veoma teško kontrolisana krvarenja praćena teškim komplikacijama.

Najveći broj IOR nastaje tokom hirurške manipulacije u okolini aneurizme (85.8%)<sup>12</sup>. Do rascepa dolazi gotovo podjednako često tokom disekcije aneurizme i tokom aplikacije/manipulacije klipa.

Jedan broj aneurizmalnih rascepa nastaje i usled **tehničke greške** na klipu koja onemogućava uobičajeno plasiranje klipa, ali je sa napretkom tehnologije takva situacija danas izuzetno retka.

Kada do rupture aneurizme dođe tokom indukcije u anesteziju ili endotrahealne intubacije, indikovana je hitna kraniotomija i klipovanje aneurizme (**rescue clipping** - spasavajuće klipovanje)<sup>26</sup>. Uzrok rupture u ovom slučaju verovatno je posledica povećanog transmuralnog pritiska aneurizme, skoka MAP ili naglog snižavanja intrakranijalnog pritiska do koga može doći tokom indukcije pacijenta u anesteziju.

**Leipzig**<sup>12</sup> i saradnici (2005) vreme nastanka IOR dele na ukupno pet perioda. *Predisekcijska* IOR nastaje u vremenskom razmaku između indukcije pacijenta u anesteziju i otvaranja dure. IOR tokom *inicijalne mikrodisekcije* se definiše kao ruptura nastala tokom preparacije matičnog arterijskog krvnog suda ili njegovih grana. IOR

tokom *definitivne mikrodisekcije* je ruptura do koje dolazi tokom eksploracije zidova i baze aneurizme ili tokom odvajanja krvnog suda od nje. IOR tokom *klipovanja* nastaje prilikom aplikacije klipa ili tokom manipulacije njime (svaka promena pozicije klipa posle inicijalne smatra se manipulacijom). Period IOR *posle klipovanja* definiše se kao ruptura do koje dolazi posle definitivnog pozicioniranja klipa i odnosi se na krvarenja koja nastaju usled namerne perforacije zida aneurizme ukoliko nije kompletno okludirana klipom ili pri aplikaciji dopunskog permanentnog klipa.

Iako vreme izvođenja hirurške intervencije ima veoma malo uticaja na verovatnoću IOR, smatra se da odložena hirurgija smanjuje rizik od nastanka intraoperativne rupture<sup>12,15</sup>.

Odnos između lokalizacije aneurizme i pojave IOR nije jasno definisan. **Sundt**<sup>20</sup> ne nalazi na korelaciju između lokacije aneurizme i IOR. **Schramm** i **Cedzich**<sup>21</sup> ukazuju na češće intraoperativne rupture kod aneurizmi na prednjoj komunikantnoj arteriji, što u serijama drugih autora nije potvrđeno<sup>14,22,23</sup>. Aneurizme na srednjoj moždanoj arteriji u pojedinim serijama su povezane sa nižom incidencom IOR. **Leipzig**<sup>12</sup> ukazuje na češću pojavu intraoperativne rupture kod aneurizmi PICA, ACoA i ACoPost.

Lokalizacija aneurizme na vrhu bazilarne arterije ili duž njenog stabla je posebno nepovoljna za pojavu IOR i krvarenja nastala iz rascepa na ovim mestima veoma se teško kontrolišu<sup>25</sup>.

Intenzitet krvarenja koje nastaje usled IOR može se podeliti na<sup>12</sup>:

- 1 **manje krvarenje** može se sa uspehom kontrolisati mikroaspiratorom ili prestaje posle zatvaranja klipa

- 2 **umereno krvarenje** obično zahteva temporernu okluziju proksimalnog arterijskog segmenta ili tamponadu aneurizme
- 3 **ozbiljno krvarenje** je masivno teško kontrolisano krvarenje koje zahteva primenu širokog aspiratora

Intenzitet krvarenja usled IOR je u direktnoj korelaciji sa ishodom tako da je nastanak neuroloških komplikacija izvesniji u slučaju masivnog teškog krvarenja nego u slučaju onog koje se može rešiti jednostavnim zatvaranjem klipa.

**Sluzewski**<sup>24</sup> (2001) ukazuje da veličina aneurizme značajno utiče na pojavu IOR na taj način da su aneurizme manjeg dijametra povezane sa nižom stopom intraoperativnih perforacija.

Prema radovima brojnih autora, upotreba temporernog klipa pri disekciji aneurizme drastično redukuje incidencu intraoperativnih ruptura<sup>9,12,44,45</sup>.

**Temporernu okluziju** aferentnih ili eferentnih krvnih sudova tokom mikrohkirurškog tretmana aneurizmi uveo je **Suzuki**<sup>10</sup> (1979) koji je koristio specijalno dizajniran atraumatski klip koji ne ledira krvne sudove. Administracijom Sendai koktela (vitamin C, fenitoin i manitol) posle postavljanja temporernog klipa, bezbedna obliteracija matičnih arterija može trajati i do 40 minuta. Danas se smatra da održavanje vremena ishemije ispod 10 minuta, uz korišćenje moderne neuroanesteziološke tehnike i medikamenata, ne dovodi do porasta morbiditeta u hirurškim intervencijama sa temporernom arterijskom okluzijom<sup>25</sup>. Održavanje normotenzije tokom aplikacije temporernog klipa obezbeđuje kolateralnu irigaciju modanog parenhima koji se pod normalnim uslovima snabdeva iz privremeno okludirane arterije pod temporernim

klipom. Pojedini autori preporučuju primenu temporernog klipa već u inicijalnoj fazi disekcije kompleksnih aneurizmi<sup>42</sup>, kao i u svim slučajevima u kojima se očekuje naporna disekcija koju prati rizik od IOR.

U slučaju umerenih krvarenja rešenje je u repozicioniranju klipa, zameni za drugi više odgovarajući (bolje geometrije i dužine) ili plasiranje drugog koji dovršava okluziju.

### **1.5.1. MIKROHIRURŠKA TEHNIKA**

Od svih uzročnika stresa koji je prisutan za vreme svake neurohirurške operacije, koji uključuju tehničke poteškoće, složenost problema koji se rešava i odnos lekar-pacijent, nijedan nije tako destruktivan kao nepredviđena intraoperativna ruptura aneurizme. Nekontrolisano intraoperativno krvarenje je jedna od najtežih komplikacija u neurohirurgiji i jedan od razloga koji dovode hirurga do očajanja. Hirurzi koji su sposobni da se izbore sa masivnim krvarenjem, sposobni su da nađu rešenje i u najdramatičnijim situacijama do kojih može doći tokom neurohirurške intervencije. Iz tog razloga, uspostavljanje kontrole nad katastrofalnim krvarenjima je neprocenjiva hirurška veština bez obzira o kojoj se subspecijalnosti hirurgije radi.

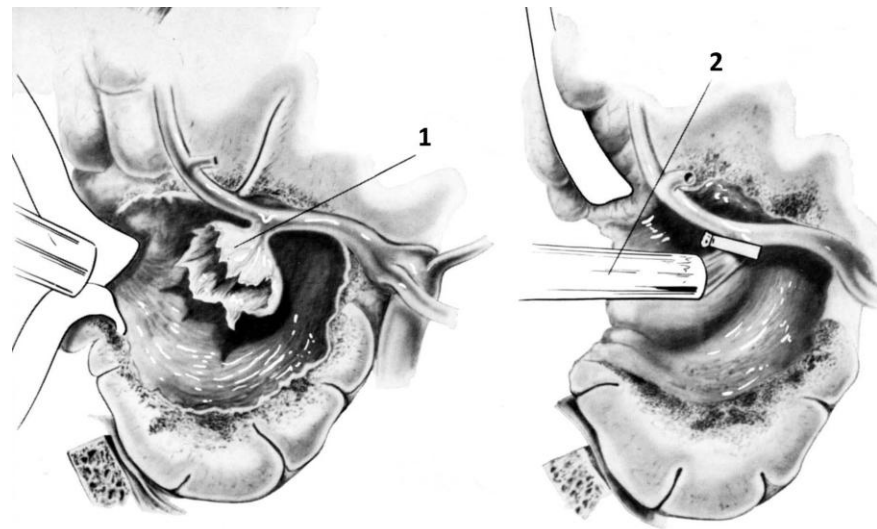
Intraoperativna ruptura aneurizme je neizbežna opasnost koja prati vaskularne neurohirurge i koja prati i one najiskusnije. Ipak, primećeno je da su tokom hirurških intervencija koje izvode neurohirurzi sa relativno skromnim iskustvom intraoperativne rupture češće u inicijalnoj fazi ili predisekciji i tada su obično posledica prekomerne retrakcije mozga do koje dolazi tokom pristupanja aneurizmi. Isto tako rupture tokom aplikacije klipa postaju sve ređe sa nakupljanjem hirurškog iskustva, što odražava

sticanje hirurškog osećaja za trenutak kada treba plasirati aneurizmalni klip. Iako je pokazano da iskustvo neurohirurga ne utiče na incidencu intraoperativnih ruptura, ono pozitivno utiče na sposobnost neurohirurga da nađe izlaz iz katastrofalnih krvarenja, smanjuje vreme aplikacije temporernog klipa, smanjuje hirurški mortalitet i na taj način neminovno poboljšava ishod lečenja<sup>11</sup>.

Pre ulaska u operacionu salu hirurg treba da za svakog pojedinačnog pacijenta predvidi mogućnost nastanka intraoperativne katastrofe i da pripremi i razvije spasonosne strategije koje će omogućiti pronalaženje izlaza iz takvih situacija. Razmišljanje o problemu pre nego nastane podseća hirurga da već u ranoj fazi disekcije aneurizme treba obezbediti proksimalnu i distalnu kontrolu krvnog suda, da eventualno pripremi vrat pacijenta radi proksimalne kontrole karotidne arterije, izabere odgovarajuće temporerne i stalne klipove i da u dogovoru sa anesteziologom pripremi medikamente za uspostavljanje cerebralne protekcije tokom hirurške intervencije. Tokom vremena, ovakav način mentalne pripreme za nepredviđene situacije, čini planiranje instinktivnim i redosled mikrohirurških postupaka u slučaju nastanka aneurizmalne rupture dobija gotovo refleksni karakter<sup>11</sup>. Predviđanje problema i stalno ponavljanje manuelnih radnji tokom vremena pospešuju efikasnost hirurga, što konačno vodi boljem ishodu lečenja. Osim toga, sticanje iskustva u vaskularnim operacijama koje prate teško kontrolisana krvarenja, jača poverenje hirurga u sopstvene sposobnosti, ali u isto vreme u kritičnim situacijama deluje smirujuće na sve učesnike u hirurškoj intervenciji od asistenta i instrumentarke do anesteziologa.

**Poppen**<sup>6</sup> uvodi disekciju aneurizme pomoću aspiratora (sukcije). Ova tehnika se zasniva na ideji da se celokupna aneurizmalna vreća uvuče u cev širokog aspiratora, posle

čega se aneurizma relativno lako isključuje iz cirkulacije postavljanjem klipa na njen vrat (slika 3). Arahnoidne adhezije kojima je aneurizma vezana za okolni mozak, kranijalne nerve ili krvne sudove, moraju se oštrom preparacijom odvojiti od vrata i fundusa aneurizme kako bi omogućila precizna aplikacija klipa. Treba uvek imati na umu da se svaki pokušaj disekcije aneurizme tankih zidova aspiratorom previše često završava katastrofalnim ishodom u vidu ekstenzivnog rasepa krvnog suda ili čak potpunim kidanjem aneurizmalne vreće i vrata koji zahtevaju žrtvovanje matičnog krvnog suda.



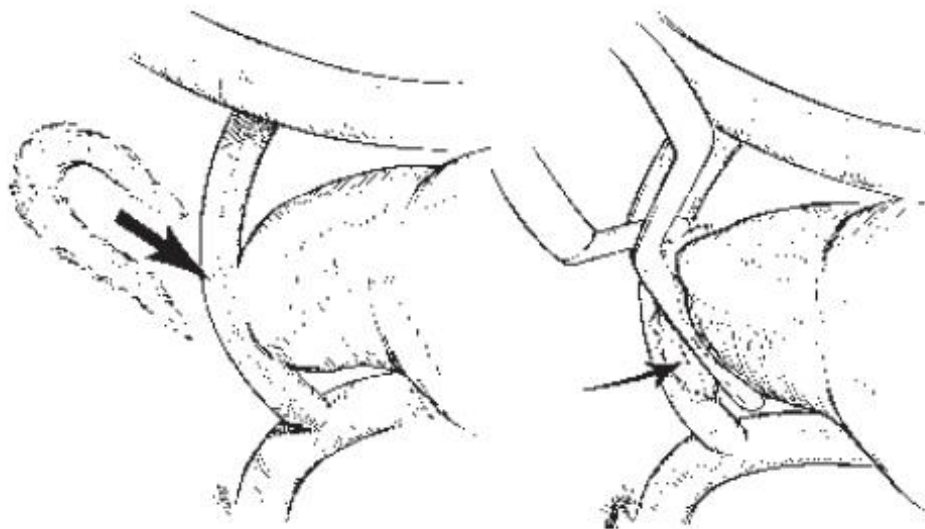
**Slika 3** Disekcija aneurizme upotrebom širokog providnog aspiratora: lociranje aneurizmalne rupture (1) i uvlačenje celokupne aneurizmalne vreće u cev aspiratora (2), posle čega se aneurizma relativno lako isključuje iz cirkulacije postavljanjem klipa na njen vrat

Koagulacija aneurizmalnog rasepa je metoda koju je gotovo istovremeno promovisalo više autora među kojima i **Pertuiset**<sup>4</sup> i **Yaşargil**<sup>7</sup>. Izvođenje ove tehnike zahteva od hirurga da iz celokupnog prostora oko aneurizme ukloni krv korišćenjem dva aspiratora i potom držeći vrh jednog od aspiratora nad rasepom pažljivo koaguliše

perforaciju aneurizmalnog zida. Ovaj postupak je vrlo delotvoran kod malih punktiformnih rascepa koji nastaju pri oštroj preparaciji aneurizme, a koji su preveliki da bi se krvarenje zaustavilo prostom tamponadom pamučnom vaticom i kompresijom. Autori savetuju da se koagulacija izvede kratkotrajnom i ponavljanom primenom bipolarne pincete podešenom na nisku jačinu. Čak i ukoliko ova tehnika nepotpuno koaguliše prisutni rascep, preostalo krvarenje je manjeg intenziteta i po pravilu se lako kontroliše tamponadom pomoću pamučne vaticе.

Aplikacija klipa na distalni deo aneurizmalne vreće je tehnika koju je objavio **Drake**<sup>8</sup> i sastoji se u izolaciji lediranog segmenta aneurizme postavljanjem temporernog ili permanentnog klipa duž fundusa aneurizme distalno od njenog vrata. Ovaj postupak je posebno efikasan kod multilobularnih džinovskih aneurizmi u slučaju da do krvarenja dođe tokom disekcije ili mobilizacije distalnih partija aneurizmalne vreće. Krvarenje se obično kontroliše aplikacijom jednog velikog klipa što dozvoljava dalju disekciju aneurizme i prikazivanje njenog vrata kako bi se postigla definitivna pozicija klipa. Primena ove tehnike je poželjna uz indukovanu hipotenziju čime se smanjuje napetost zida aneurizme i omogućava precizno plasiranje klipa.

Jedan od postupaka koji se može primeniti u slučaju parcijalnih rascepa na vratu aneurizme, a koji se često šire i na stablo matične arterije, je tehnika umotavanja klipa pamučnom vaticom (**clip wrapping**<sup>40</sup>). Pri izvođenju ove tehnike komadić pamučne vaticе se nežno prebacuje preko rascepa i potom pritiska kracima klipa koji se postepeno zatvara i na taj način zatvara mesto rupture i u isto vreme ne ugrožava cirkulaciju krvi u matičnoj arteriji (slika 4). **Andrade**<sup>43</sup> i **Braga** (2002) opisuju sličnu tehniku s tim što umesto vaticе koriste komadić temporalnog mišića.



**Slika 4** Komadić pamučne vatiće se prebacuje preko vrata aneurizme (slika levo) preko kojeg se plasira klip i na taj način uspešno zatvara krvareći rasep (slika desno)

Kao jedna od tehnika koja se može iskoristiti u slučaju intraoperativne ruptуре aneurizme je **manuelna kompresija** ipsilateralne karotidne arterije kod aneurizmi prednjeg sliva. Osim toga, može se planirati i hirurška kompresija ili ligatura karotidne arterije na vratu u cilju postizanja proksimalne kontrole krvarenja.

### 1.5.2. KOMPLIKACIJE IOR

Pojava IOR verovatno nikada neće biti eliminisana. Prepoznavanjem situacija i predviđanjem okolnosti koje nose rizik za javljanje IOR hirurzi se mogu bolje pripremiti za savlađivanje intraoperativnog krvarenja. Osim toga, bolje razumevanje faktora koji su udruženi sa IOR dozvoljava daleko osmišljeniji pristup pri donošenju važnih hirurških odluka u nastaloj situaciji.



IOR može biti uzrok **akutne intraoperativne hernijacije mozga**<sup>30</sup> do koje dolazi usled kombinovanih efekata subarahnoidne ili okultne intraventricularne hemoragije. Patofiziološki mehanizam ovog tipa hernijacije sastoji se iz cerebralne hiperemije i nagle promene odnosno skoka intrakranijalnog pritiska koji se javljaju usled masivnog subarahnoidnog krvarenja ili čak hemoragičnog bolusa u likvorni prostor, ali i kao indirektna posledica aktivacije različitih neurovaskularnih refleksnih mehanizama usled subarahnoidne hemoragije<sup>31,32,33</sup>.

IOR može dovesti do formiranja **akutnog intrakranijalnog hematoma** unutar operativnog polja ili njeogovoj u blizini, pa čak i na udaljenim lokacijama kao npr. u slučaju nastanka kontralateralnog subduralnog hematoma<sup>34</sup>.

**Paraklinoidne aneurizme** su nekad predmet složenih hirurških intervencija i veoma su rizične za direktnu aplikaciju klipa. Širenje rascepa sa aneurizme na stablo matične arterije često zahteva njenu ligaturu što može dovesti i do fatalnog ishoda<sup>41</sup>.

Intraoperativna ruptura aneurizme je najrazornija posledica hirurgije **aneurizmi zadnjeg sliva**, koja nosi visok morbiditet i mortalitet. U slučaju rupture treba pokušati tamponadu ili temporernu okluziju krvnog suda. Treba izbegavati indukovanu hipotenziju, osim u najtežim slučajevima kada se primenjuje isključivo kratkotrajno.

### **1.5.3. MORBIDITET I MORTALITET IOR**

Adekvatna hirurška tehnika, sagledavanje anatomskih karakteristika aneurizme i anesteziološka potpora su od velikog značaja za ishod.

Intraoperativna ruptura aneurizme povećava terapijski morbiditet i mortalitet u proseku za 20-25%. Posledice rupture srazmerno su teže ukoliko se ruptura dogodi tokom indukcije pacijenta u anesteziju ili tokom rane faze operacije (prilikom otvaranja dure). Posledice IOR u ranoj fazi operacije su po pravilu praćene lošim ishodom sa stopom neposrednog hirurškog mortaliteta i do 75%<sup>14</sup>.

Mortalitet kod pacijenata bez intraoperativne rupture iznosi 7% i još 5% pacijenata sa nepovoljnim ishodom. Ukupni mortalitet kod pacijenata sa intraoperativnom rupturom iznosi 16% uz još 22%. Ovi podaci ukazuju na ukupni morbiditet i mortalitet od 12% bez rupture i 38% sa intraoperativnom rupturom. Posle 6 meseci od operacije, 88% pacijenata bez komplikacija tipa intraoperativne rupture ima povoljan ishod u odnosu na nešto više od 60% pacijenata koji su doživeli intraoperativnu rupturu.

Neurološki ishod bolji je kod pacijenata kod kojih do intraoperativne rupture dolazi u trenutku kada je aneurizma adekvatno hirurški prikazana<sup>1</sup>. Što se tiče mikrohrurške tehnike, bolji ishod treba očekivati kod pacijenata sa intraoperativnom rupturom tokom oštre diskekcije aneurizme i odnosu na slučajeve tupe disekcije. **Giannota**<sup>14</sup> pokazuje da je IOR kod aneurizmi lokalizovanih na bazilarnoj ili srednjoj moždanoj arteriji praćena nepovoljnijim ishodom u odnosu na intraoperativne rupture drugih lokalizacija.

Ambidirekcionalna kohortna **CARAT (Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment) studija** (2008) prati ukupno 1010 neselektovanih pacijenata sa rupturiranom cerebralnom aneurizmom tretiranih hirurškim klipovanjem ili endovaskularnom tehnikom<sup>27</sup>. Incidenca intraproceduralne rupture u seriji iznosi 14.6% od čega se 19%

ruptura dešava kod hirurških pacijenata, a 5% kod pacijenata tretiranih coil embolizacijom. Periproceduralni mortalitet ili invaliditet kod hirurške grupe iznosi 31% nasuprot endovaskularne grupe u kojoj iznosi čitavih 63%.

Ukoliko se analizira incidenca IOR u odnosu na Hunt-Hess gradus subarahnoidne hemoragije, dolazi se do zaključka da sklonost aneurizme ka intraoperativnoj rupturi raste sa kliničkim gradusom hemoragije i da očekivano najveći broj IOR nastaje kod pacijenata u najnepovoljnijem gradusu<sup>12</sup>. Pacijenti u Hunt-Hess gradusu 0 (nerupturirana aneurizma) vrlo retko doživljavaju IOR pogotovu ukoliko se tokom hirurške intervencije koristi temporarna okluzija. Bolesnici sa multiplim subarahnoidnim hemoragijama, tj. oni koji preoperativno doživljavaju višestruke aneurizmalne rupture, imaju veću veću verovatnoću IOR i imaju krvarenja većeg intenziteta.

Povoljan neurološki ishod u slučaju intraoperativne rupture aneurizme može se očekivati u samo 50% slučajeva<sup>1</sup>. Ukupno posmatrano, upoređivanjem rezultata lečenja dolazimo do zaključka da intraoperativna ruptura aneurizme vodi lošem ishodu u 38% slučajeva u odnosu na 12% kod operisanih bolesnika kod kojih do rupture ne dolazi<sup>1</sup>.

IOR vrlo verovatno povećava šansu za trajni neurološki deficit ili smrtni ishod, a može biti i faktor povećanog rizika za razvoj vaskopazma i odložene ishemije mozga<sup>25</sup>.

**Sandalcioglu**<sup>29</sup> i saradnici (2004) demonstriraju da IOR nema značajan uticaj na hirurški ishod lečenja, mada utvrđuju trend porasta morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika kod kojih dolazi do intraoperativne rupture, a koji su u incijalno u lošem stanju.

#### 1.5.4. INTRAOPERATIVNA CEREBRALNA PROTEKCIJA

Gubitak krvi koji nastaje u slučaju intraoperativne ruptуре aneurizme može biti veoma veliki, a krvarenje intenzivno i do 1 litra po minutu. Iz tog razloga, hirurški tim mora biti spreman da se nosi sa neočekivanim i masivnim krvarenjem u bilo kom slučaju i trenutku hirurške intervencije. Preoperativno krv uvek treba biti tipizirana i pripremljena za davanje, a obezbeđena u količini od minimalno četiri jedinice po odrasloj osobi, ali uz obavezne rezervne doze koje se mogu upotrebiti u slučaju potrebe. Pre indukcije pacijenta u anesteziju, anesteziolog mora obavezno proveriti dostupnost krvi. Neophodno je uspostaviti bar dve venske linije uz aparate za zagrevanje infuzionih rastvora i infuziju pod pritiskom. Nadoknada cirkulatornog volumena može se postići ordiniranjem rastvora kristaloida, koloida (Hetastarch), 5-25% albumina, krvi, trombocita i sveže smrznute plazme.

Hirurgija intrakranijalnih aneurizmi kod pacijenata sa subarahnoidnom hemoragijom nosi rizik od ishemičkih komplikacija usled mnogobrojnih faktora od kojih su najvažniji vazospazam, poremećaj autoregulacije, temporerno klipovanje arterija i hemodinamska nestabilnost pacijenta.

Zaštita mozga od ishemičkog oštećenja tokom hirurške intervencije postiže se:

- 1 **umerenom hipotermijom** (34-35°C) koja efekat postiže na račun smanjenja energetskih potreba za održavanje ćelijske homeostaze neurona
- 2 **administracijom lekova koji smanjuju CMRO<sub>2</sub>** na račun redukcije električne aktivnosti neurona uspostavljanjem izoelektričnog EEG-a:
  - A barbiturati

B etomidat (hipnotik kratkog dejstva)

C izofluran

3 **sistemska hipotenzija** ima teorijsku ulogu u:

A smanjenju turgora aneurizme što olakšava spuštanje i zatvaranje klipa

B snižavanju transmuralnog pritiska što potencijalno smanjuje rizik od nastanka intraoperativne rupture

4 **fokalna hipotenzija** ostvaruje se postavljanjem temporenog klipa na proksimalni arterijski krvni sud. Okluzija proksimalne ACI toleriše se više od 1 sata, dok perforatori ACM i AB podnose samo nekoliko minuta. Ukoliko temporena okluzija traje <5 minuta prema pojedinim protokolima treba dati 5000 IJ heparina i.v., kako bi se sprečila tromboembolija. Ukoliko okluzija traje 10-15 minuta treba uključiti i bolus barbiturata (Thiopental) 5mg/kg.

5 intraoperativna lokalna irigacija arterija ili intraarterijska **aplikacija Papaverina** (relaksant glatkih mišićnih ćelija) može vazospazam načiniti reverzibilnim

Kada se izgubi hirurška kontrola na mestu krvarenja, potrebno je pacijenta hitno uvesti u **duboku hipotenziju** (sa MAP 40-45 mmHg) koja je u tom slučaju postupak koji spašava život. Tehnika duboke hipotenzije se primenjuje sa ciljem da bi se tokom kratkog vremenskog intervala hirurgu omogućilo da povрати kontrolu nad nastalim krvarenjem.

Stanje duboke hipotenzije postiže se pravovremenom kontrolisanom administracijom nitroprusida ili halotana uz istovremenu agresivnu nadoknadu cirkulatornog volumena kako bi se sprečio razvoj šoka i prestanak funkcionisanja organa usled iskrvarenja. Prednost halotana nad nitroprusidom je u tome što sa tokom izazivanja sistemske hipotenzije održava vrednost CBF, ali za razliku od nitroprusida istovremeno i redukuje CMRO<sub>2</sub> poboljšavajući ishod globalne ishemije.

**Giannota**<sup>14</sup> i saradnici (1991) u svojoj hirurškoj seriji tokom osmogodišnjeg perioda analiziraju ukupno 41 slučaj perioperativne i intraoperativne cerebralne aneurizmalne rupture i zaključuju da primena arterijske hipotenzije nije neophodna u svim slučajevima rupture i da se većina IOR može uspešno rešiti i bez tehnike indukovane hipotenzije.

Intraoperativna hipotermija je tehnika koja se upotrebljavala u hirurgiji aneurizmi još pedesetih godina prošlog veka i to u formi **duboke hipotermije**<sup>36,37</sup>. Međutim, usled mnogih komplikacija (poremećaji koagulacije, hemodinamski disbalans, usporen i nepotpun oporavak) često praćenih nepovoljnim ishodom, ubrzo je napuštena. Danas se pokušava sa primenom **umerene hipotermije**<sup>38</sup> koja donosi poboljšani neurološki oporavak kod pacijenata podvrgnutih aneurizmalnoj hirurgiji. Optimalna vrednost telesne temperature kod bolesnika sa teškom kranio-cerebralnom povredom treba da iznosi između 35-35.5°C pri kojoj dolazi do redukcije intrakranijalne hipertenzije uz zadovoljavajući cerebralni perfuzioni pritisak bez znakova srčane disfunkcije<sup>39</sup>, što može biti od koristi i kod komplikacija nastalih posle IOR.

U nekim visoko specijalizovanim ustanovama, reparacija kompleksnih ili džinovskih aneurizmi obavlja se u uslovima **dubokog hipotermijskog cirkulatornog**

**aresta.** Iako ovaj postupak nije od koristi u slučaju neočekivane intraoperativne rupture aneurizme, ukoliko se unapred planira, može hirurgu obezbediti do 60 minuta nesmetanog rada na obliteraciji aneurizme bez rizika od eksangvinacije. Ova tehnika zahteva prisustvo dva hirurška tima i aparat za ekstrakorporalnu cirkulaciju.

## 2.0 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Intraoperativna ruptura intrakranijalne arterijske aneurizme je neočekivani i neželjeni događaj koji može iznenada prekinuti relaksirani mikrohirurški postupak obliteracije aneurizme i dramatično ugrožava šanse pacijenta za povoljan ishod.

Ovom studijom želeli smo da ukažemo na faktore koji utiču na ishod tretmana kod bolesnika koji doživljavaju intraoperativnu rupturu cerebralne aneurizme tokom perioda istraživanja od tri godine.

Ciljevi našeg istraživanja se sastoje u testiranju sledećih hipoteza:

01. da demografske karakteristike (starost, pol) i udružene bolesti statistički značajno utiču na incidencu IOR
02. da lokalizacija aneurizme utiče na incidencu IOR
03. da veličine aneurizme utiče na incidencu IOR
04. da vreme proteklo od ataka intrakranijalne hemoragije do operacije utiče na incidencu IOR
05. da Hunt-Hess-ov gradus na prijemu u bolnicu utiče na pojavu IOR
06. da preoperativno prisustvo/odsustvo aneurizmalne rupture utiče na pojavu IOR
07. da IOR utiče na pojavu neurološkog deficita na otpustu iz bolnice
08. da IOR statistički značajno utiče na ishod lečenja
09. da faza IOR statistički značajno utiče na ishod lečenja



## 6.0 MATERIJAL I METOD

U trogodišnjem periodu od 01.01.2006. do 01.01.2009. u Institutu za neurohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu lečeno je ukupno 536 bolesnika sa aneurizmom mozga, čiji su nalazi dokumentovani u istoriji bolesti i bili dostupni analizi za potrebe ove studije. Razlog za hospitalizaciju kod 987 pacijenata bio je spontana intrakranijalna hemoragija prouzrokovana rupturom aneurizme. Od toga hirurški je lečeno ukupno 934 pacijenta.

U ovoj kliničkoj studiji, retrospektivno-prospektivnom analizom određivani su faktori rizika, pretretmanski i tretmanski, koji su uticali na ishod lečenja ispitanika sa spontanom intrakranijalnom hemoragijom nastalom usled rupture aneurizme mozga. Ishod kod ovih ispitanika ocenjivan je sa dva skora: Glasgow Outcome Score (GOS) i Rankin Score (RANKIN). U prvom delu analize ispitivan je uticaj svakog od posmatranih faktora na ishod lečenja sa uporednom analizom korišćenih skorova. U drugom delu, korelacijom ova dva skora u okviru analizirane grupe ispitanika, određivan je stepen njihove podudarnosti.

Ovom kohortnom nerandomizovanom studijom obuhvaćeni su isključivo bolesnici sa spontanom rupturom aneurizme, dok druge vaskularne malformacije mozga nisu uzete u obzir.

Relevantni podaci o svakom bolesniku, sprovedenoj dijagnostici i lečenju, te ishodu na otpustu iz bolnice, dobijeni su detaljnom analizom istorija bolesti.



## NEURORADIOLOŠKA PREZENTACIJA:

**HEMORAGIJA**    DA    NE    VIŠESTRUKA HEMORAGIJA    1    2    3

**SAH HUNT-HESS**    1    2    3    4    5

**VAŽOSPAZAM**    +    -

**FISHER**    1    2    3    4

**ICH LOKALIZACIJA INTRAKRANIJALNOG HEMATOMA**

Frontalno    Temporalno    Parijetalno    Okcipitalno    FCP

**VELIČINA HEMATOMA (cm)**    X (cm) x Y (cm) x Z (cm)

**HIV SAH + HIC    HIC + HIV    SAH + HSD**

**LOKALIZACIJA ANEURIZME (DSA): VELIČINA ANEURIZME (DSA):**

**INTRAOPERATIVNA ANEURIZMALNA RUPTURA (IOR):**    DA    NE

**IOR FAZA**    0    1    2    3

**NEUROLOŠKI DEFICIT NA OTPUSTU:**    +    -

**ISHOD LEČENJA**

**(GLASGOW OUTCOME SCALE/RANKIN MODIFIED SCALE):**

**DUŽINA POSTHOSPITALIZACIJSKOG PRAĆENJA:**

**Slika 5** Evidencioni karton (upitnik) načinjen za potrebe statističke analize bolesnika

Od deskriptivnih statističkih metoda za opis analiziranih podataka korišćeni su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija SD, standardna greška SE), apsolutni i relativni brojevi, kao i tabelerno i grafičko prikazivanje.

### 3.3. Statistički postupci

Za testiranje statističke značajnosti i proveru ispravnosti hipoteza korišćeni su sledeći statistički postupci:

- BONFERRONI test
- KRUSKAL WALLIS-ov test
- PEARSON-ov  $\chi^2$ -test

- MANN WHITNEY U test
- jednofaktorska neparametarska analiza varijanse
- linearni trend
- univarijantna i multivarijantna COX-ova regresiona analiza
- koeficijent korelacije

Od vrste raspodele numeričkih obeležja posmatranja zavisio je i izbor korišćenih testova.

U slučaju normalne raspodele podataka, kod poređenja između više od dve grupe ispitanika korišćena je jednofaktorska analiza varijanse. U istoj situaciji, ali u cilju testiranja numeričkih obeležja posmatranja koja su se ponašala po tipu raspodele različite od normalne (neparametarski podaci) korišćen je KRUSKAL WALLIS-ov test.

U slučaju da je raspodela posmatranih obeležja bila različita od normalne, a kada su u pitanju bile dve grupe ispitanika, korišćen je MANN WHITNEY U test.

Za ispitivanje razlike u distribuciji ispitanika sa različitim kategorijama ispitivanog atributivnog obeležja između analiziranih grupa ispitanika primenjen je PEARSON-ov  $\chi^2$ -test.

Linearni trend je ispitivan kod vremenske distribucije pojavljivanja intrakranijalnih hemoragija posle aneurizmalne rupture. Koeficijentom korelacije ispitivan je stepen povezanosti između posmatranih skorova GOS i RANKIN za ocenu ishoda na kraju lečenja.

Da bi se izdvojili faktori prediktori ishoda lečenja kod pacijenata izvršena je univarijantna, a potom i multivarijantna regresiona analiza. Univarijantnom COX-ovom

regresionom analizom ispitivan je uticaj svakog pojedinačnog ispitivanog faktora na konačni ishod lečenja. Faktori koji su se u univarijantnom modelu izdvojili kao statistički značajni obrađeni su multivarijantnom COX-ovom regresionom analizom. Oni faktori koji su se u multivarijantnom modelu izdvojili kao značajni jesu samostalni faktori, čiji je uticaj na ishodišnu varijablu nezavisan od prisustva ostalih faktora.

### **3.4. Varijable**

Kao **pretretmanske varijable** određeni su:

- 1 starost ispitanika
- 2 pol ispitanika
- 3 vreme proteklo od pojave prvih simptoma do prijema u bolnicu
- 4 vreme proteklo od pojave prvih simtoma do operacije
- 5 simptomi i znaci kojima se bolest klinički manifestovala
- 6 neurološki status na prijemu u bolnicu i prisustvo motornog deficita
- 7 tip intrakranijalne hemoragije (SAH, HIC, HIV, HSD)
- 8 neuroradiološke karakteristike aneurizme (lokalizacija, veličina)
- 9 prisustvo intraoperativne aneurizmalne rupture (IOR)

Kao **tretmanske varijable** izdvojeni su:

- 1 indukovana arterijska hipotenzija
- 2 administracija cerebroprotektora (barbiturati, etomidat, halotan)

Kao **ishodišne varijable** definisani su:

- 1 prisustvo neurološkog deficita na otpustu iz bolnice
- 2 prisustvo motornog deficita na otpustu iz bolnice
- 3 status bolesnika na otpustu (GLASGOW OUTCOME SCALE, GOS SCORE)
- 4 status bolesnika na otpustu (RANKIN SCALE, RANKIN SCORE)

S obzirom na prirodni tok bolesti i njen nemaligni karakter, te na dominantnu ulogu hirurške intervencije u pogledu ishoda lečenja, očekujemo da su trajni rezultati lečenja u najvećem broju slučajeva postignuti već na otpustu pacijenta iz bolnice. **GLASGOW OUTCOME SCALE (GOS)** obezbeđuje jednostavnu i objektivnu procenu kvaliteta života kod neurohirurških pacijenata. Nedostaci GOS su subjektivnost pri razlikovanju umerene i teške onesposobljenosti od dobrog oporavka, kao i činjenica da ne uzima u obzir specifične aspekte neurobiheviornog oporavka (funkcije pamćenja, pažnje, mišljenja i razumevanje govora). Za potrebe ove studije koristili smo GOS skor čije su karakteristike prikazane u tabeli:

**Tabela 1** Glasgow Outcome Score

## GLASGOW OUTCOME SCORE (GOS)

KARAKTERISTIKE	POENI
SPOSOBAN ZA POSAO	
pacijent se vraća prethodnom zanimanju uz moguće minimalne neurološke i psihološke poremećaje	5
SAMOSTALAN	
pacijent nije sposoban za prethodno zanimanje, ali obavlja svakodnevne aktivnosti bez tuđe pomoći	4
ZAVISAN OD TUĐE POMOĆI	
pacijent nije sposoban da obavlja svakodnevne aktivnosti bez tuđe pomoći	3
VEZAN ZA KRETVET	
nepokretan bolesnik koji zahteva ili ne zahteva trajnu hospitalizaciju	2
SMRTNI ISHOD	
	1

**RANKIN skala** je takođe često korišćena u proceni kvaliteta života kod neurohirurških bolesnika. Karakteristike RANKIN skora prikazane su u tabeli:

**Tabela 2** Rankin Score

RANKIN SCORE (RANKIN)	
KARAKTERISTIKE	POENI
BEZ SIMPTOMA	0
MINIMALNI SIMPTOMI pacijent obavlja svakodnevne aktivnosti bez tuđe pomoći	1
LAK HENDIKEP pacijent nije sposoban za prethodni posao, ali se stara o sebi bez tuđe pomoći	2
UMEREN HENDIKEP potrebna povremena pomoć, ali je sposoban da hoda bez tuđe pomoći	3
UMERENO TEŽAK HENDIKEP pacijent je nesposoban da hoda bez tuđe pomoći, ali sam održava higijenu	4
TEŽAK HENDIKEP pacijent je vezan za krevet, inkontinentan i zahteva 24-časovnu negu	5
SMRTNI ISHOD	6



## **4.0 REZULTATI**

U našem istraživanju obradjeni su podaci prikupljeni od 536 pacijenata, iako je u praksi taj broj iznosio mnogo više, ali nisu svi mogli da zadovolje kriterijume za uključivanje u studiju, na prvom mestu po tome što smo izbrali pacijente za koje smo imali sve neophodne podatke kako bi njihovom analizom došli do najkvalitetnijih informacija koje će nam pomoći da odgovorimo na istraživačka pitanja, kao i da neka druga pitanja postavimo i time trsirammo put sledećoj studiji.

### **4.1 Demografske karakteristike**

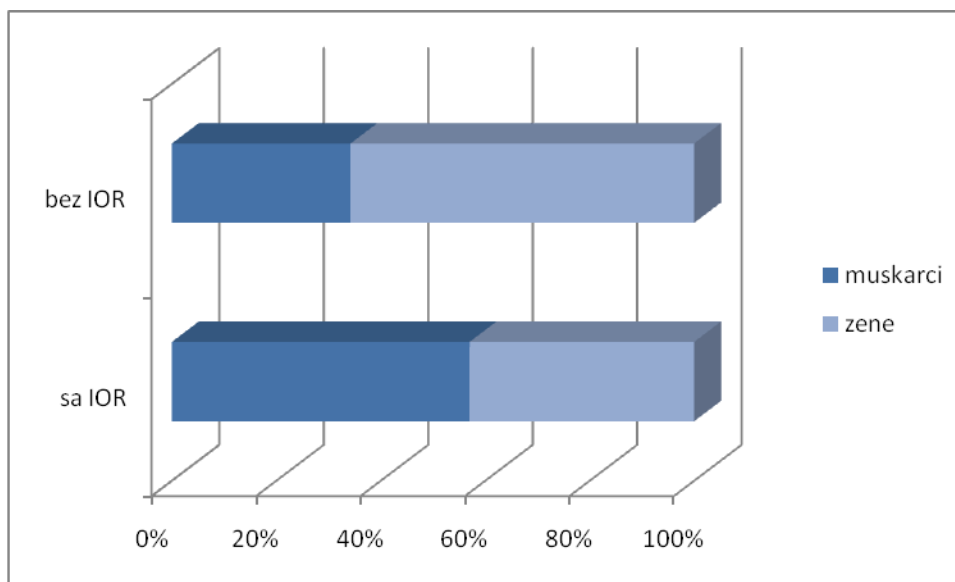
Najpre smo dali prikaz pacijenata koji su ušli u studiju po tome da li je kod njih bila registrovana, tj. uočena IOR (intraoperativna ruptura cerebralne aneurizme) ili nije i to u odnosu na pol.

Prikazani su rezultati u tabeli 1.

**Tabela 1.** Raspodela ispitanika prema IOR i polu

	Pol					
	Muški		Ženski		Svega	
IOR	n	%	n	%	n	%
Da	45	57.0	34	43.0	79	100
Ne	156	34.2	301	65.8	457	100
Ukupno	201	37.6	335	62.4	536	100

Ovi podaci su analizirani primenom metode hi-kvadrat testa, tablice kontingencije, i na osnovu rezultata testiranja ( $\chi^2=14,9$ ;  $Df=1$ ;  $p<0.001$ ), pokazali smo da je u populaciji pacijenata sa IOR, statistički visoko značajna razlika učestalosti IOR po polu, te da se od ukupnih broja događaja znatno češće javlja kod osoba muškog pola, pa tako muški pol možemo smatrati jednim od faktora rizika za nastanak IOR. Izraženo u procentima grafički prikazano na grafikonu 1.



**Grafikon 1.** Raspodela ispitanika prema IOR i polu

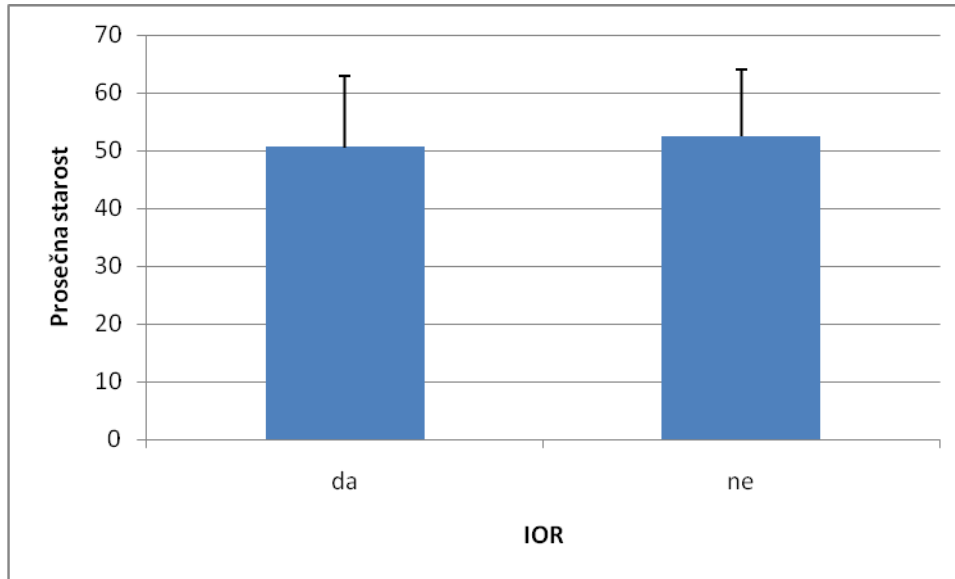
U daljem istraživanju bavili smo se registrovanjem starosti pacijenata i sledećom tabelom 2 dat je prikaz svih glavnih mera centralne tendencije i varijabiliteta za starosno doba pacijenata, a potom su ti parametri i analizirani.

**Tabela 2.** Starost pacijenata

	IOR		Ukupno
	Da	Ne	
$\bar{x}$	50.56	52.51	51.60
Sd	12.32	11.57	11.93
Medijana	50	53	52
Minimalna vrednost	11	2	2
Maksimalna vrednost	75	76	76

Za analizu i poređenje srednjih vrednosti tj. Prosečne starosti pacijenata koji su imali IOR i bez IOR korišćen je metod T'testa kako su podaci zadovoljavali prethodnu klauzulu da je raspodela po tipu normalne raspodele u osnovnom skupu. Izračunavanjem sttističkih veličina, ispostavlja se da ne postoji statistički značajna razlika u starosnoj strukturi posmatranih pacijenata ( $t = 1.31$ ,  $DF = 534$ ,  $p = 0.19$ ) medju grupama pacijenata sa i bez IOR.

Možemo zaključiti da su prosečne starosti obe grupe slične, što znači da starost pacijenta ne može da se smatra medicinskom faktorom rizika za nastanak IOR. U obe grupe prosečna starost ispitanika je  $51 \pm 11.93$  godina. Po grupama dat je prikaz aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom (SD) na grafikonu 2.



Grafikon 2. Prosečna starost ispitanika prema IOR

Nakon opštih podataka o pacijentima koje smo upoređivali po događaju pratili smo i dužinu trajanja hospitalizacije obe grupe pacijenata, uz hipotezu da li IOR značajno produžava period hospitalizacije ili ne.

Prosečnu dužinu i ostale statističke parametre smo prikazali u tabeli br 3.

U ovoj analizi nismo mogli da primenimo parametarski statistički test, već neparametarski test sume rangova iz razloga što raspodela nije po tipu normalne i grupe su izrazito nehomogene. Minimalna vrednost dužine trjanja hospitalizacije je u obe grupe po jedan dan, ali maximalne vrednosti su veoma različite. Ipak i pored ovih saznanja primenom

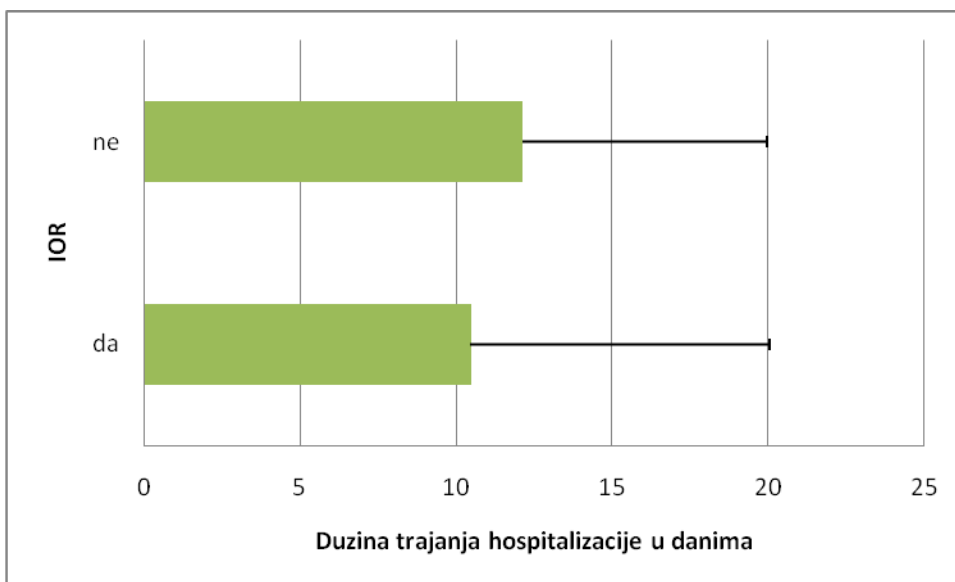
testa sume rangova dobijena je vrednost  $Z = 3.89$   $p = 0.14$ . testiranjem nije pokazana statistički značajna razlika u dužini trajanja hospitalizacije između grupa pacijenata sa i bez IOR. U obe grupe prosečna vrednost trajanja hospitalizacije je  $11.35 \pm 8.72$  dana.

## 4.2 Trajanje hospitalizacije

**Tabela 3.** Dužina trajanja hospitalizacije u danima

	IOR		Ukupno
	Da	Ne	
$\bar{x}$	10.45	12.13	11.35
Sd	9.62	7.82	8.72
Medijana	9	12	11
Minimalna vrednost	1	1	1
Maksimalna vrednost	60	35	60

Onakve slične vrednosti prosečne dužine trajanja hospitalizacije ukazuju da su i pacijenti sa IOR uspešno intra i post operativno zbrinuti. Rezultati su prikazani grafikonom 3.



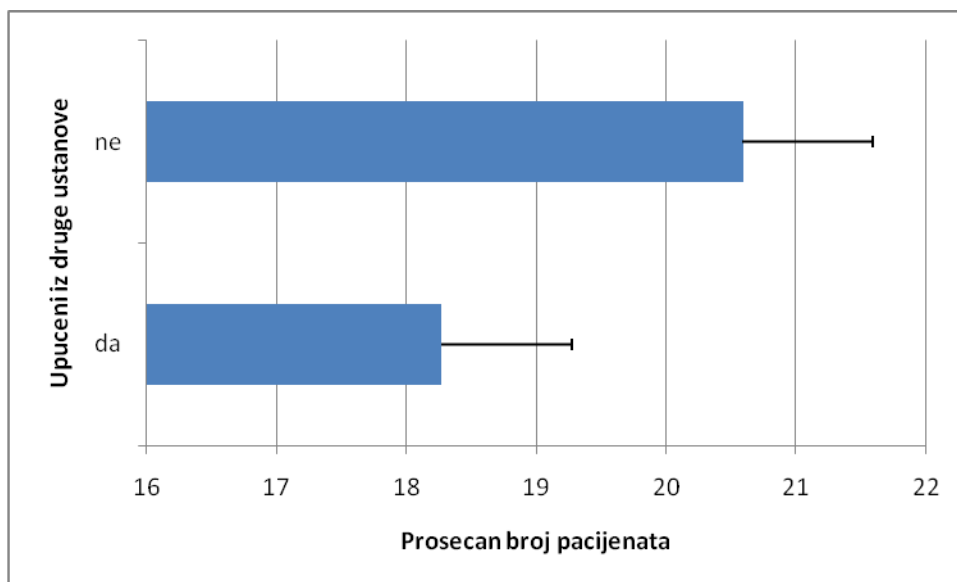
Grafikon 3. Trajanje hospitalizacije prema IOR

U sledećoj analizi, takođe je neparametarski test sume rangova iz razloga što raspodela nije po tipu normalne i grupe su izrazito nehomogene. Dat je najpre tabelarni prikaz vremena dešavanja u odnosu na to da li je pacijent iz stacionarne ustanove ili ne, i vrednosti su date tabelom 4.

**Tabela 4.** IOR u odnosu na stacionarnu ustanovu

	stacionarna ustanova		
	Da	Ne	Ukupno
$\bar{x}$	18.27	20.59	19.51
Sd	10.1	10.25	9.15
Medijana	17	18.5	18
Minimalna vrednost	3	4	3
Maksimalna vrednost	41	67	67

Primenom testa sume rangova dobijena je vrednost  $Z = 0.93$   $p = 0.008$ . razlika je visoko statistički značajna i veoma uočljiva na grafikonu 4 koji sledi. Manje problema su imali prethodno hospitalizovani pacijenti.



Grafikon 4 Distribucija pacijenata sa IOR u odnosu na upućenost iz druge ustanove

Jedno od pitanja koje se empirijski nametnulo je da li je pojava IOR statistički značajno povezana sa anamnezom hipertenzije, pa smo posmatrali učestalost u obe grupe koja je prikazana tabelom 5.

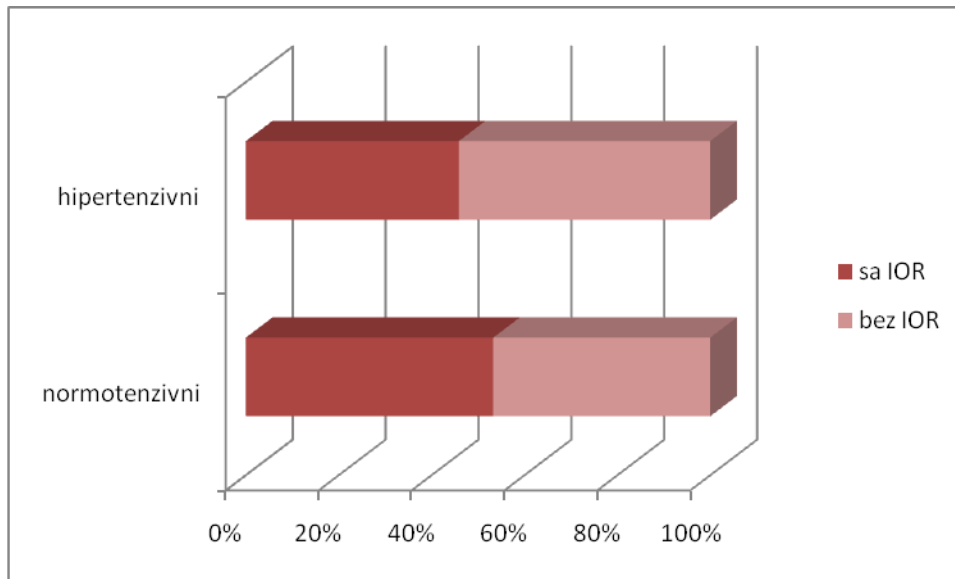
### 4.3 hipertenzija

Tabela 5. Pacijenti prema IOR i hipertenziji

IOR	Hipertenzija				Svega	
	Ne		Da		n	%
	N	%	n	%	n	%
Da	47	59.5	32	40.5	79	100
Ne	239	52.2	218	47.8	457	100
Ukupno	286	53.3	250	46.7	536	100



Dalje smo analizirali da li hipertenzija može biti u ovoj populaciji označena kao major faktor rizika i metodom Hi-kvadrata nije nađena statistički značajna razlika  $p > 0.05$  po učestalosti hipertenzije između grupa pacijenata sa i bez IOR. Kako su učestalosti u obe grupe hipertoničara slične, u proseku je oko 46.7% u celom istraživanju (grafikon 5).



Grafikon 5. Udeo hipertenzivnih pacijenata u odnosu na IOR

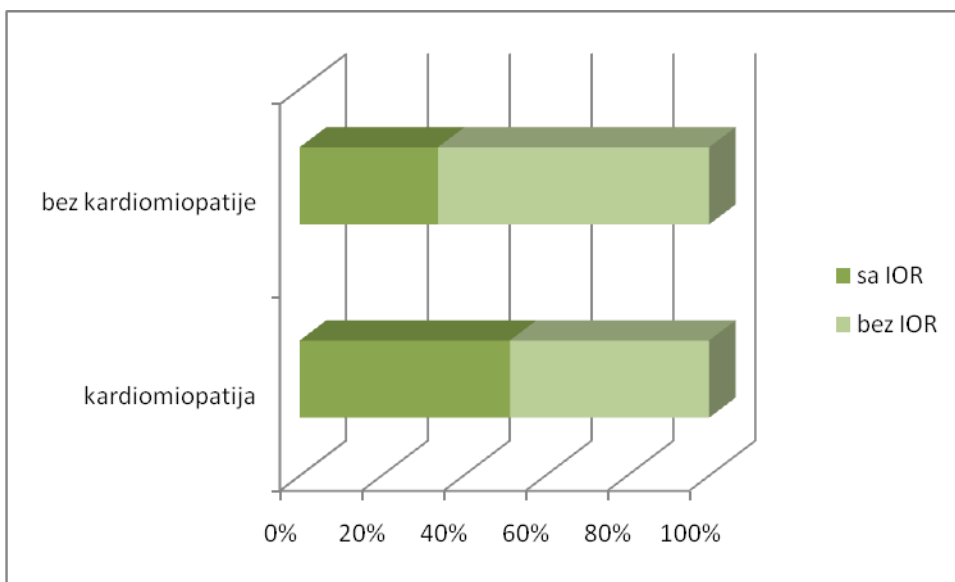
Poput hipertenzije, interesovalo nas je da li je kardiomiopatija u ovoj populaciji značajno povezana sa nastankom IOR. Distribucija učestalosti je data tabelom 6.

#### 4.4 kardiomiopatija

**Tabela 6.** Pacijenti prema IOR i kardiomiopatiji

IOR	Kardiomiopatija					
	Ne		Da		Svega	
	N	%	n	%	n	%
Da	75	94.9	4	5.1	79	100
Ne	411	90	46	10	457	100
Ukupno	486	90.7	50	9.3	536	100

Između pacijenata sa i bez IOR ne postoji statistički značajna razlika prema učestalosti kardiomiopatije (hi-kvadrat = 1.95; DF = 1; p = 0.16). Stoga, ni prisustvo kardiomiopatije, u ovom uzorku, nije od presudnog značaja za pojavu rupture, ali kliničko iskustvo nalaže da njeno prisustvo ne sme biti zanemareno. U obe grupe zajedno kardiomiopatiju ima 9.3% ljudi ( grafikon 6).



Grafikon 6 Udeo pacijenata sa kardiomiopatijom u odnosu na IOR

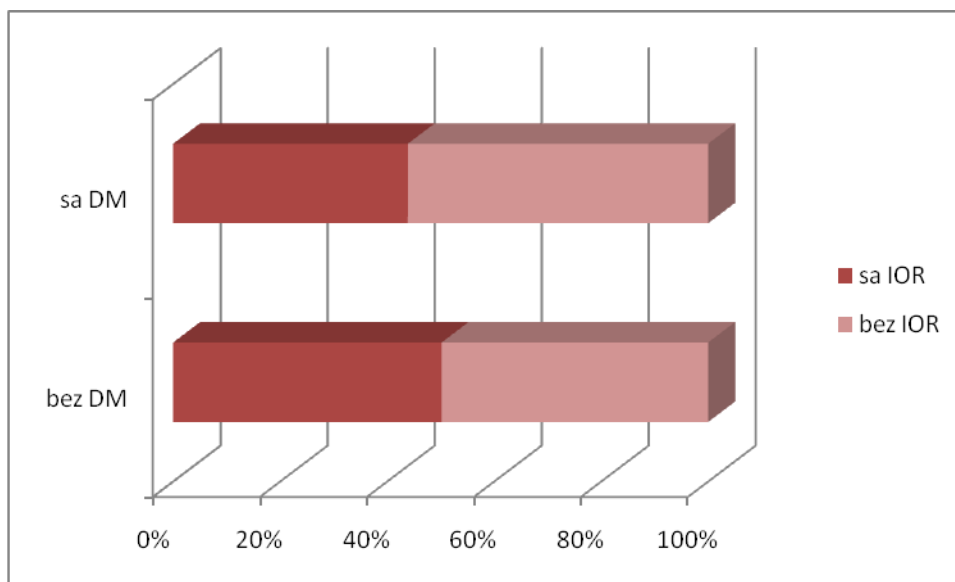
Registrovali smo prisustvo Dijabetes mellitusa kod ispitivanih pacijenata. U našoj seriji učestalost DM je bila manja nego u opštoj populaciji, a tabelom 7 smo prikazali učestalosti.

#### 4.5 diabetes mellitus

**Tabela 7.** Pacijenti prema IOR i DM

IOR	DM					
	Ne		Da		Svega	
	N	%	n	%	N	%
Da	77	97.5	2	2.5	79	100
Ne	442	96.8	15	3.2	457	100
Ukupno	519	96.9	17	3.1	536	100

Daljim testiranjem uz pomoć Hi kvadrata, nije ustanovljena statistički značajna razlika među grupama (hi-kvadrat = 0.1; DF = 1; p = 0.75) u učestalosti dijabetes mellitusa. Dakle, ni DM komorbiditet ne uslovljava češću ili ređu pojavu intraoperativne rupture. U obe grupe u istraživanju kod 3.1% ljudi ima DM, (tabela 7).



Grafikon 7: Udeo pacijenata sa DM u odnosu na IOR

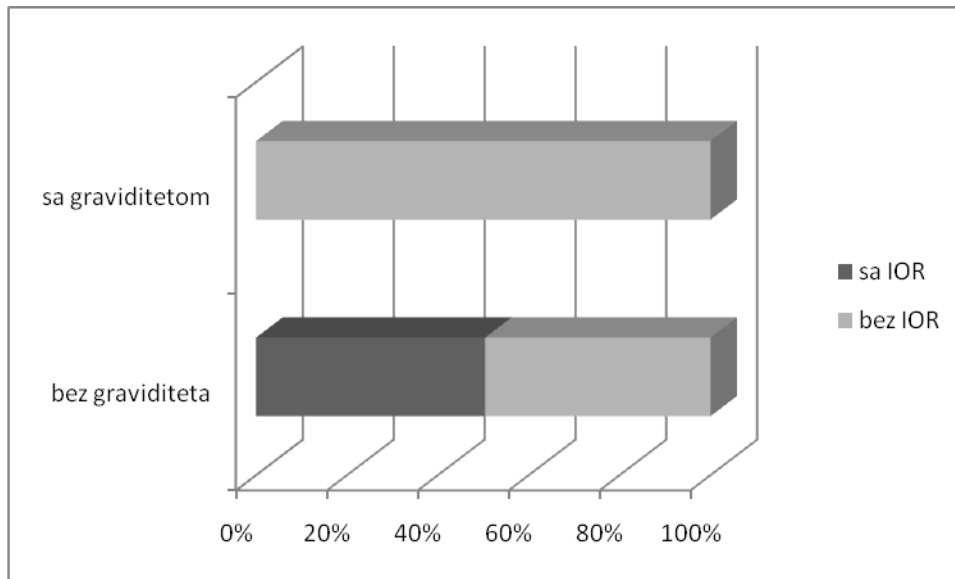
#### 4.6 trudnoća

Posebno smo izdvojili podgrupu žena i kako iz prakse znamo da u trudnoći može da se javi hipertenzija, ali i da sama trudnoća može da bude faktor rizika za nastanak nekog neželjenog događaja. Učestalost trudnica je data tabelom 8.

**Tabela 8.** Pacijentkinje prema IOR i trudnoći

	Trudnoća				Svega	
	Ne		Da			
IOR	N	%	n	%	n	%
Da	34	100	0	0	34	100
Ne	298	98.4	5	1.6	303	100
Ukupno	332	98.6	5	1.4	337	100

Između pacijentkinja sa i bez IOR ne postoji statistički značajna razlika prema učestalosti trudnoće ( $p = 1.00$ ). Dakle, gravidnost sama po sebi, bar u ovom uzorku, nije presudna za pojavu intraoperativne rupture kod ženskih pacijenata (grafikon 8).



Grafikon 8 Trudnoća prema IOR

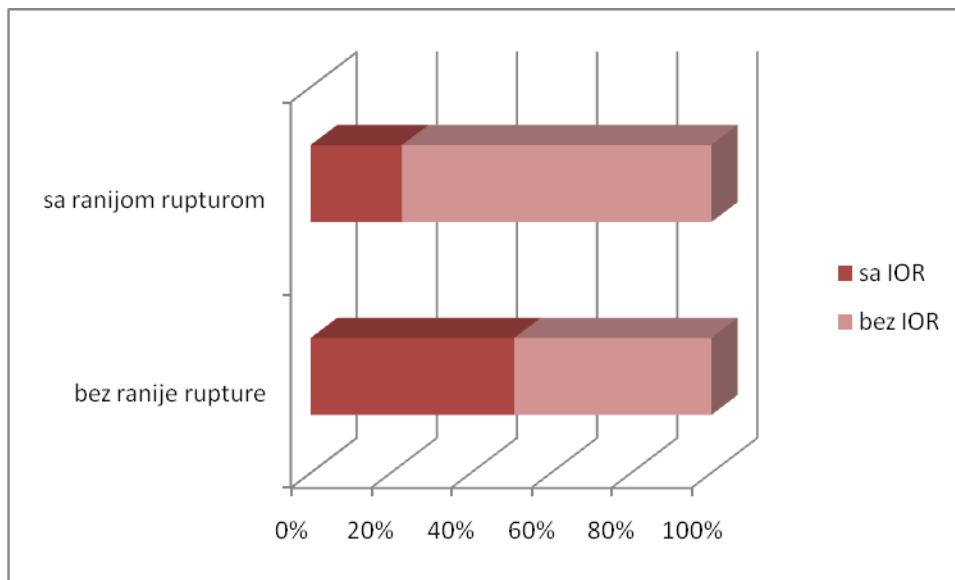
#### 4.7 ranija ruptura

Sledećom tabelom 9 je prikazana učestalost pacijenata sa IOR koji u anamnezi imaju ovaj događaj, u smislu analize da li su događaji povezani značajno ili ne.

**Tabela 9.** Pacijenti prema IOR i ranijoj rupturi

IOR	Ranija ruptura				Svega	
	Ne		Da		n	%
	N	%	n	%		
Da	78	98.7	1	1.3	79	100
Ne	437	95.6	20	4.4	457	100
Ukupno	515	96.1	21	3.9	536	100

U našoj seriji, veoma je mali broj onih koji su imali ranije IOR, te smo primenili statistički model Fisher-ov test koji nije pokazao da postoji statistički značajna razlika ( $p= 0.34$ ) u odnosu na postojanje prethodne rupture izmedju grupa pacijenata sa i bez IOR. U obe grupe ima ukupno 3.9% pacijenata koji su rupturu iskusili u prošlosti.



**Grafikon 9:** Ranija ruptura u odnosu na IOR

#### 4.8 prisustvo glavobolje/povraćanja

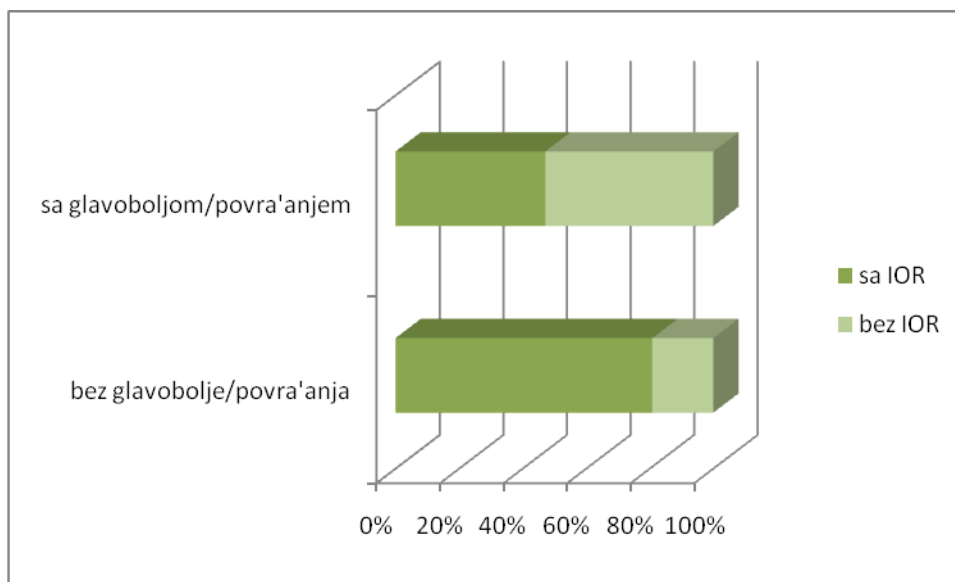
Interesantna je i učestalost pratećih tegoba u odnosu na pojavu IOR. Praćene su učestalosti najčešćih tegoba glavobolje i povraćanja, pojedinačno ili udruženo i prikazano je tabelom 10.

**Tabela 10.** Pacijenti prema IOR i prisustvu glavobolje i/ili povraćanja

	Glavobolja i/ili-povraćanje				Svega	
	Ne		Da			
IOR	N	%	n	%	n	%
Da	11	13.9	68	86.1	79	100
Ne	15	3.3	442	96.7	457	100
Ukupno	26	4.9	510	95.1	536	100

Analizom ovih učestalosti metodom hi-kvadrat testa dobili smo daleko veću značajnost u grupi onih koji nemaju IOR, (hi-kvadrat=16.4, DF=1,  $p<0.001$ ) što klinički i empirijski ukazuje da je postoperativna nega pacijenata sa IOR visoko kvalitetna, te oni tako nisu imali tegobe. A glavobolja i/ili povraćanje ne može biti prognostički znak za mogućnost nastanka IOR (grafikon 10).





Grafikon 10: Pacijenti sa simptomima glavobolje i/ili povraćanja u odnosu na IOR

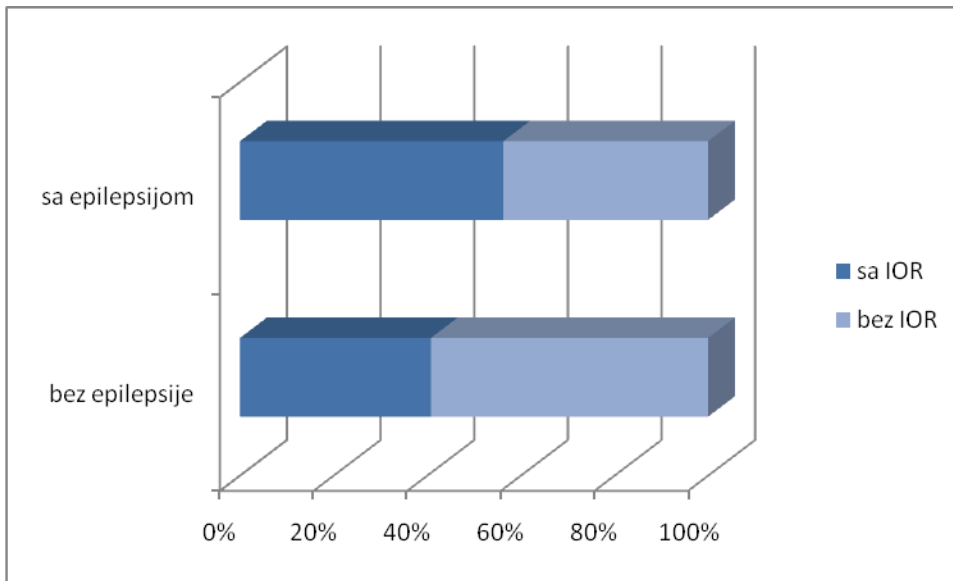
#### 4.9 epilepsija

U daljem toku istraživanja pratili smo pojavu IOR i nastanak ili anamnezu epilepsija i distribuciju smo prikazala tabelom 11. Ove učestalosti su analizirane metodom hi-kvadrat testa i grafički prikazane grafikonom 11.

**Tabela 11.** Pacijenti prema IOR i epilepsiji

	Epilepsija					
	Ne		Da		Svega	
IOR	N	%	n	%	n	%
Da	26	32.9	53	67.1	79	100
Ne	218	47.8	239	52.2	457	100
Ukupno	244	45.6	292	54.4	536	100

Koristeći hi-kvadrat test, došli smo do saznanja da je epilepsija statistički značajno češća tj. anamneza ili pojava epilepsije su povezani sa nastankom IOR (hi-kvadrat=6.02; DF=1; p=0.014). Na osnovu ovoga se epilepsija može smatrati faktorom rizika za IOR.



Grafikon 11: Pacijenti prema IOR i epilepsiji

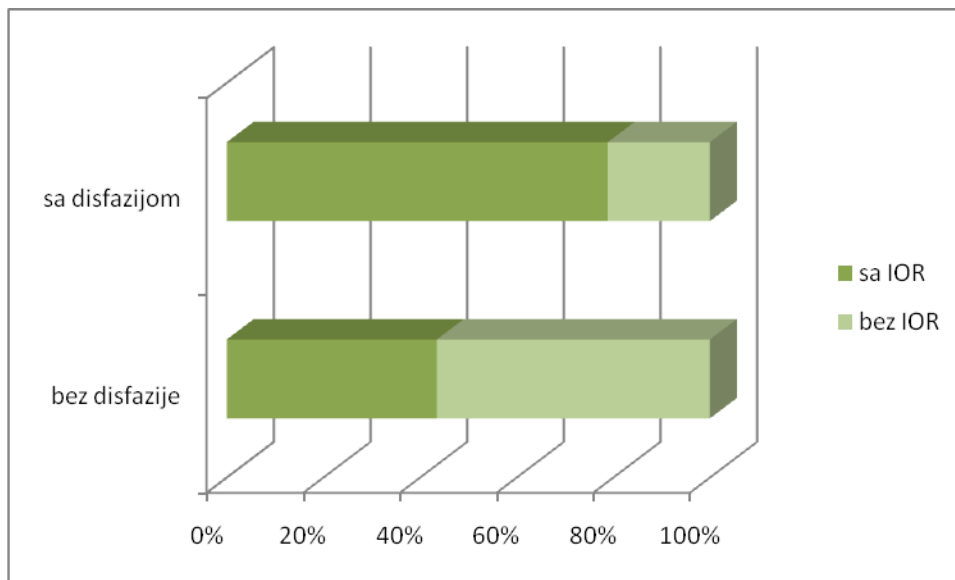
Učestalost postoperativno nastale disfazije je data tabelom 12 i u daljoj analizi smo postavili hipotezu da li je u korelaciji sa IOR.

#### 4.10 disfazija

**Tabela 12.** Pacijenti prema IOR i disfaziji

IOR	Disfazija				Svega	
	Ne		Da		n	%
	N	%	n	%		
Da	56	70.9	23	29.1	79	100
Ne	421	92.2	36	7.8	457	100
Ukupno	477	89.1	59	10.9	536	100

Iako u našoj seriji imamo mali broj disfazičnih pacijenata, statističkom analizom smo dobili da postoji statistički visoko značajna razlika (hi-kvadrat=31.4, DF=1,  $p<0.001$ ). Pojava disfazije je udružena sa IOR.



**Grafikon 12:** Raspodela ispitanika prema IOR i disfaziji

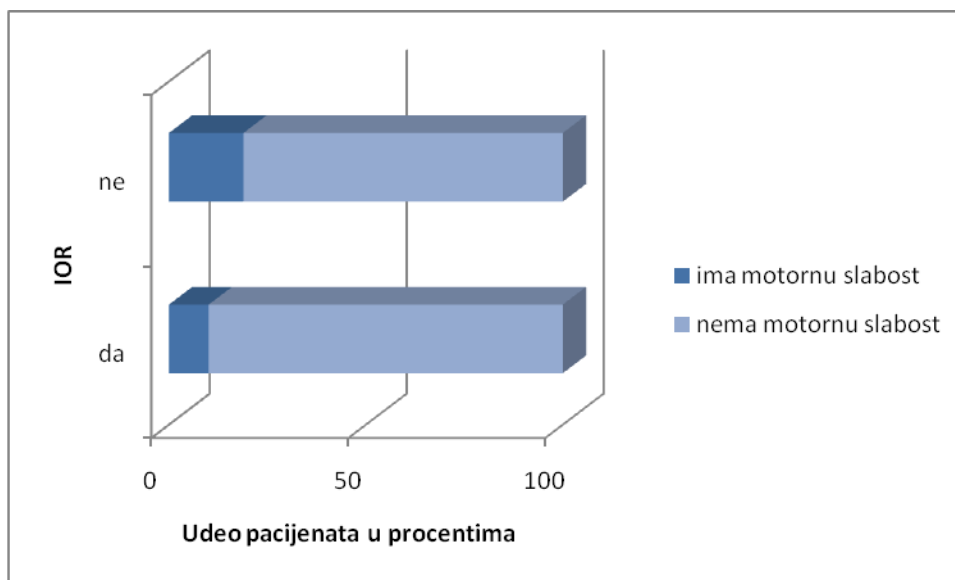
#### 4.11 motorna slabost

U okviru ishoda i postoperativnog toka praćena je i motoriika, tj. pojava motorne slabosti kod pacijenata. Ućestalosti su date tabelom 13 za obe grupe.

**Tabela 13.** Pacijenti prema IOR i motornoj slabosti

	Motorna slabost					
	Ne		Da		Svega	
IOR	n	%	n	%	n	%
Da	71	89.9	8	10.1	79	100
Ne	371	81.1	86	18.9	457	100
Ukupno	442	82.4	94	17.6	536	100

Analizom podataka, između pacijenata sa i bez IOR ne postoji statistički značajna razlika prema ućestalosti motorne slabosti (hi-kvadrat = 3.57, DF = 1, p = 0.059). Što isključuje postojanje motorne slabosti kao potencijalni determinišući faktor kasnije intraoperativne rupture, što smo prokazali na grafikonu 13.



Grafikon 13 Raspodela ispitanika prema IOR i motornoj slabosti

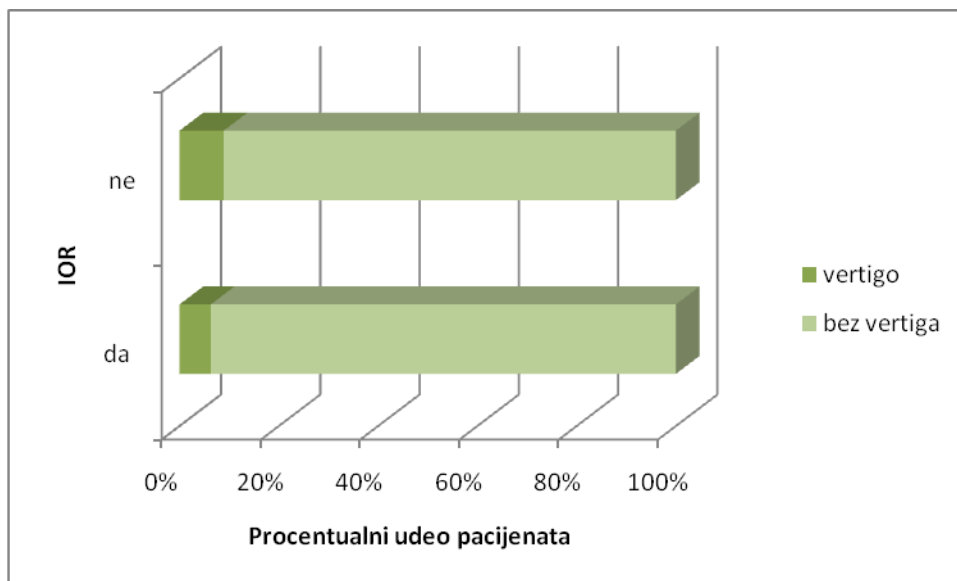
#### 4.12 vertigo

Kod veoma malog broja pacijenata je uočen vertiginozni sindrom, i nije statistički značajno povezano njegovo prisustvo sa IOR tabela 14 i grafik 14.

Tabela 14. Pacijenti prema IOR i vertigo

	Vertigo					
	Ne		Da		Svega	
	n	%	n	%	n	%
Da	74	93.7	5	6.3	79	100
Ne	416	91.1	41	8.9	457	100
Ukupno	490	91.5	46	8.5	536	100

Hi kvadrat test nije ojačao pretpostavku o postojanju statistički značajne razlike (hi-kvadrat=0.57, DF=1, p=0.45) ni u odnosu na pojavu vertiginoznih simptoma medju pacijentima sa i bez IOR.



Grafikon 14. Raspodela ispitanika prema IOR i vertiginoznim simptomima

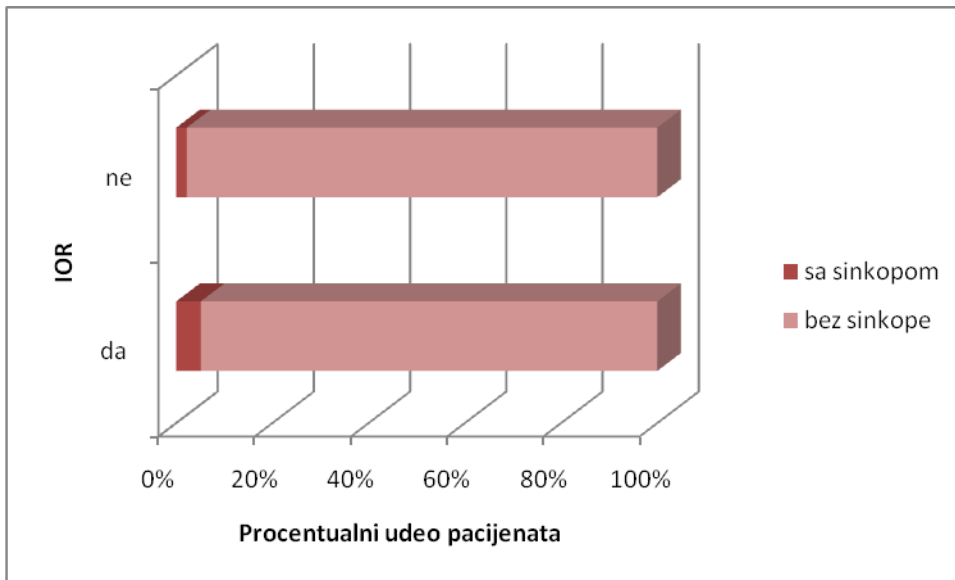
#### 4.13 sinkopa

Razmatrali smo i mogućnost nastanka sinkope, kao jedne od mogućih neželjenih komplikacijai učestalost je u ovoj seriji ispitanika bila mala, i prikazana je tabelom 15.

**Tabela 15.** Pacijenti prema IOR i sinkopi

	Sinkopa				Svega	
	Ne		Da			
IOR	n	%	n	%	n	%
Da	75	94.9	4	5.1	79	100
Ne	447	97.8	10	2.2	457	100
Ukupno	522	97.4	14	2.6	536	100

Statistički značajno se ne razlikuju ( $p=0.14$ ) ni pacijenti sa i bez IOR ni u odnosu na pojavu sinkope. Time možemo opovrgnuti pretpostavke da je IOR faktor rizika za eventualno lošiji postoperativni tok.



Grafikon 15. Raspodela pacijenata prema IOR i prisustvu sinkope



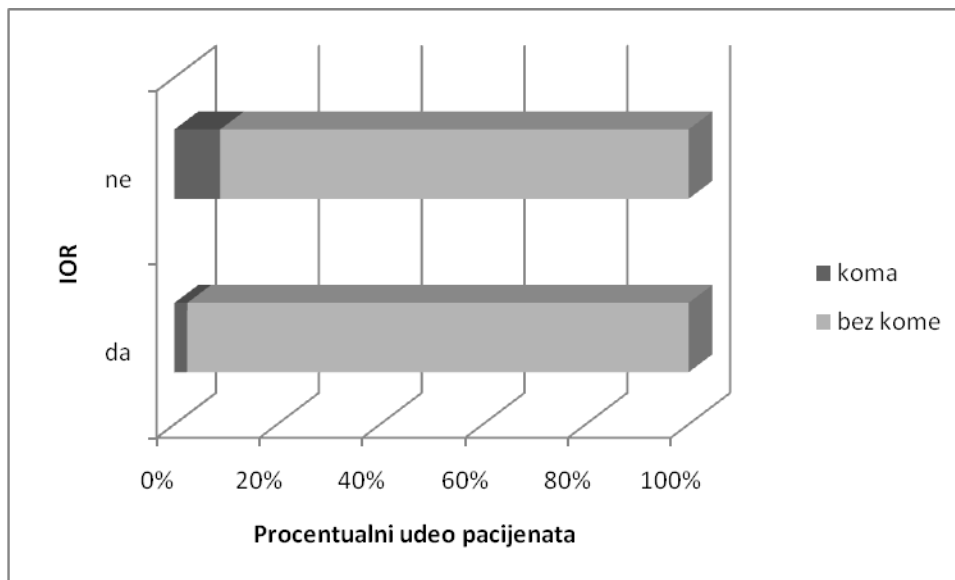
#### 4.14 koma

Veoma je interesantna sledeća analiza učestalosti kome u ovih ispitanika i prikazana je tabelom 16.

**Tabela 16.** Pacijenti prema IOR i komi

IOR	Koma					
	Ne		Da		Svega	
	n	%	n	%	n	%
Da	77	97.5	2	2.5	79	100
Ne	416	91.1	41	8.9	457	100
Ukupno	493	92.0	43	8.0	536	100

Ispostavlja se da se pojava kome ne može statistički značajno povezati sa pacijentima koji su imali IOR, čak šta više, učestalija je kod onih koji nisu imali IOR, što je potvrđeno hi kvadrat testom( hi-kvadrat=3.73; DF=1; p=0.045).



Grafik 16. Distribucija pacijenata u prema IOR i pojavi kome

#### 4.15 WHO gradus

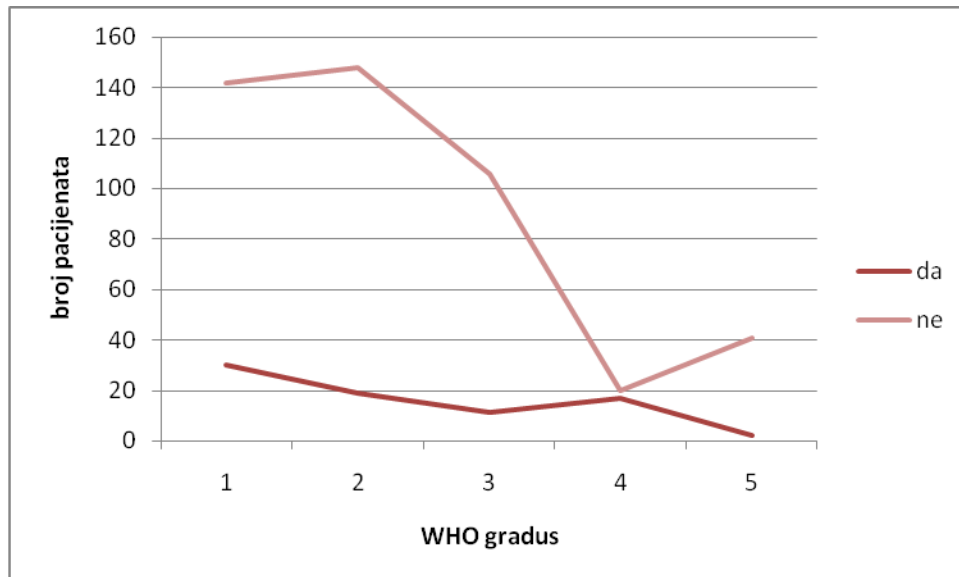
Sledeći rezultati se odnose na analizu WHO gradusa prema prisustvu IOR. Distribucija je prikazana tabelom 17

**Tabela 17.** Pacijenti prema IOR i WHO gradusu

WHO gradus	IOR					
	Da		Ne		Svega	
	n	%	n	%	n	%
1	30	38.0	142	31.1	172	32.1
2	19	24.1	148	32.4	167	31.2
3	11	13.9	106	23.2	117	21.8
4	17	21.5	20	4.4	37	6.9
5	2	2.5	41	9.0	43	8.0
Ukupno	79	100.0	457	100	536	100

Analiza dobijenih učestalosti je radjena uz pomoć ANOVA-e za proporcije i dobijena je vrednost  $F= 6.345$  (za vrednosti  $DF1$  i  $DF2$ ) dobili smo  $p = 0.003$ . Razlika je visoko

statistički značajna. Pacijenti bez IOR imaju niže vrednosti WHO score.



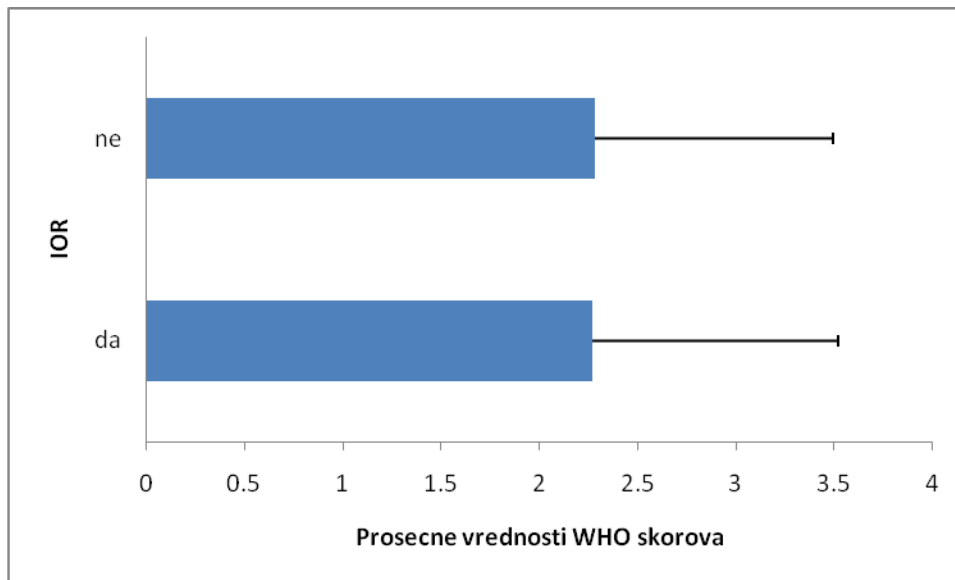
Grafikon 16. Distribucija pacijenata prema IOR i WHO skor

Kada bismo score WHO posmatrali samo kao prostu numeričku vrednost mogli bismo da je prikazemo na sledeći način po grupama u tabeli 17.

**Tabela 17.** Deskriptivne statistike WHO gradusa prema IOR

	IOR		Ukupno
	Da	Ne	
$\bar{x}$	2.27	2.28	2.27
Sd	1.25	1.21	1.22
Medijana	2	2	2
Minimalna vrednost	1	1	1
Maksimalna vrednost	5	5	5

Mann Whitney test nije pokazao da su aparentne razlike u WHO gradusu izmedju dve grupe statistički značajne ( $U=3502$ ,  $p=0.83$ ), što ilustruje i grafikon 17. Zbog nesrazmere veličine grupa, zbog unutargrupne heterogenosti kliničke razlike koje smo prethodnom metodom dokazali, se gube. Sve ovo ide u prilog tome da izolovane numeričke vrednosti mogu i da prevare ako se ne uzima ceo klinički status u obzir.



Grafikon 17. Prosečne vrednosti WHO u odnosu na IOR

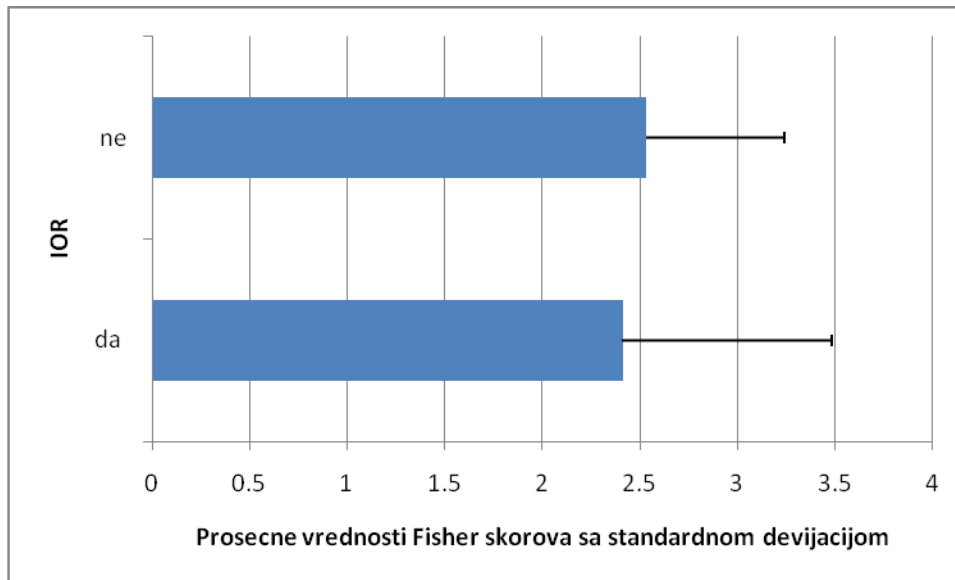
#### 4.16 Fisher score

U obe grupe pacijenta procenjivan je Fisher-ov score i vrednosti su slične u obe grupe što je prikazano tabelom 18.

**Tabela 18.** Deskriptivne statistike Fisher skora

IOR			
	Da	Ne	Ukupno
$\bar{x}$	2.41	2.53	2.47
sd	1.07	0.71	0.89
Medijana	2	2	2
Minimalna vrednost	1	1	1
Maksimalna vrednost	4	4	4

Ni u odnosu na vrednosti Fisher skorova nije dokumentovana statistički značajna razlika između ove dve grupe pacijenata ( $U=3191$ ,  $p=0.22$ ). To jest, sam Fisherov skor na prijemu nema prognostičke implikacije u smislu potonje IOR.



Grafik 18. Prosečne vrednosti Fisher skorova u odnosu na IOR

#### 4.17 lokalizacija aneurizme

Sledećom tabelom 19 data je distribucija pacijenta prema lokalizaciji i prema tome da li je došlo do IOR ili ne. iz ove tabele zaključujemo veoma veliki broj mogućih lokalizacija. Ova tabela je sa izvornim podacima, a sledeća tabela 20 predstavlja malo šire lokalizacije kako bismo grupe mogli međusobno da poredimo pod pretpostavkom da li je pojava IOR češće udružena sa nekim lokalizacijama aneurizme, i da li se neko lokalizaciono područje aneurizme može smatrati faktorom rizika za nastanak IOR.

**Tabela 19.** Pacijenti prema IOR i lokalizaciji aneurizme

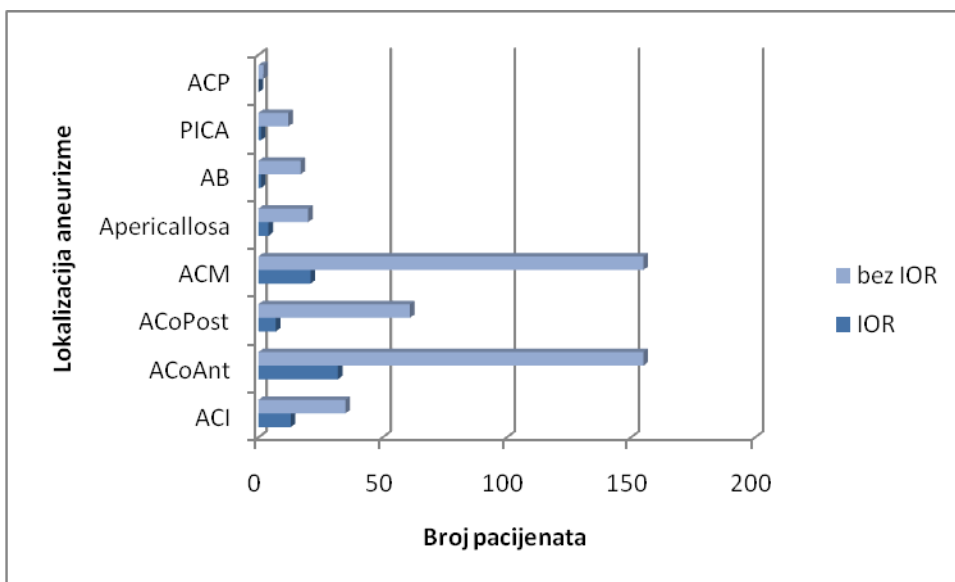
Lokalizacija	IOR					
	Da		Ne		Svega	
	n	%	N	%	n	%
ACI	13	16.5	35	7.7	48	9.0
ACoAnt	32	40.5	155	33.9	187	34.9
ACoPost	7	8.9	61	13.3	68	12.7
ACM	21	26.6	155	33.9	176	32.8
Apericallosa	4	5.1	20	4.4	24	4.5
AB	1	1.3	17	3.7	18	3.4
PICA	1	1.3	12	2.6	13	2.4
ACP	0	0	2	0.4	2	0.4
Ukupno	79	100	35	7.7	48	9.0

**Tabela 20.** Pacijenti prema IOR i široj lokalizaciji aneurizme

Lokalizacija	IOR					
	Da		Ne		Svega	
	n	%	N	%	n	%
ACI	20	25.3	96	21.0	116	21.6
ACA	36	45.6	175	38.3	211	39.4
ACM	21	26.6	155	33.9	176	32.8
PC	2	2.5	31	6.8	33	6.2
Ukupno	79	100.0	457	100.0	536	100.0

Dvostrukim testiranjem hi kvadrat testom, kao i metodom ANOVA za proporcije, došli smo do zaključka da ne postoji statistički značajna razlika (hi-kvadrat=4.56, DF=3, p=0.21) u odnosu na lokalizaciju aneurizme između grupa sa i bez IOR. Drugim rečima, nije moguće iz same lokalizacije aneurizme dedukovati hoće li ona rupturirati ili ne.





Grafik 20. Distribucija pacijenata u odnosu na IOR i lokalizaciju aneurizme

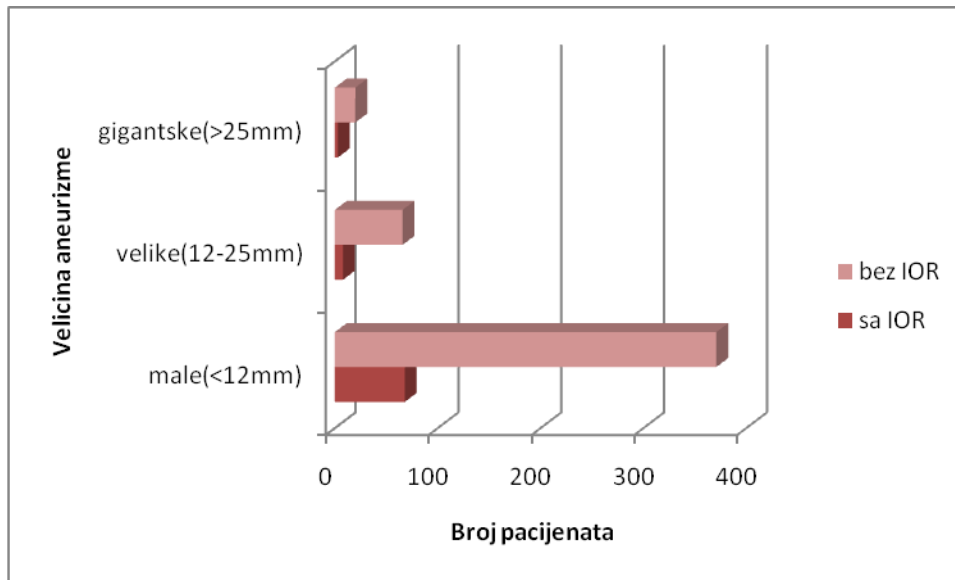
#### 4.18 veličina aneurizme

Nama je od interesa bilo i to da analiziramo da li je veličina aneurizme faktor rizika za nastanak IOR, pa je data učestalost prema veličini sakusa u obe grupe tabelom 21.

**Tabela 21.** Pacijenti prema IOR i veličini sakusa

Veličina	IOR				Svega	
	Da		Ne		n	%
	n	%	n	%	n	%
Male (<12mm)	68	86.1	371	81.2	439	81.9
Velike (12–25mm)	8	10.1	66	14.4	74	13.8
Gigantske (>25mm)	3	3.8	20	4.4	23	4.3
Ukupno	79	100.0	457	100	536	100

Između pacijenata sa i bez IOR ne postoji statistički značajna razlika u veličini sakusa aneurizme (hi-kvadrat = 1.16, DF = 2, p = 0.56), što implicira da veličina aneurizme takođe nema prognostički značaj u smislu predikcije rupture.



Grafik 21. Distribucija broja pacijenata prema veličini aneurizmi

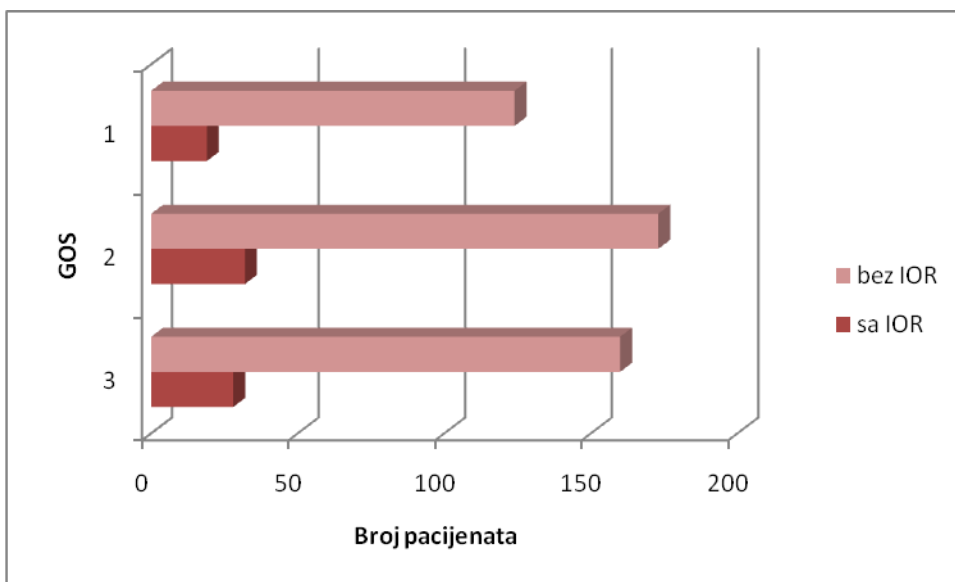
#### 4.19 GOS i IOR

Jedan od značajnih instrumenata procene ishoda je i GOS, pa je u obe grupe registrovan i distribucije su date tabelom 22.

**Tabela 22.** Pacijenti prema GOS

GOS	IOR					
	Da		Ne		Svega	
	n	%	n	%	N	%
3	28	35.5	160	35.0	188	35.2
2	32	40.5	173	37.9	205	38.2
1	19	24.0	124	27.1	143	26.7
Ukupno	79	100	457	100	536	100

Ispostavlja se da ne postoji statistički značajna razlika (hi-kvadrat = 0.37, DF = 2, p = 0.83) između pacijenata sa i bez IOR u pogledu ishoda izraženog u GOS. To je vredan nalaz, budući da daje jednake šanse za oporavak pacijentima koji su doživeli intraoperativnu rupturu kao i onima koji su prošli bez te vrste komplikacije. Grafik 22



Grafik 22. Distribucija pacijenata u odnosu na IOR i GOS

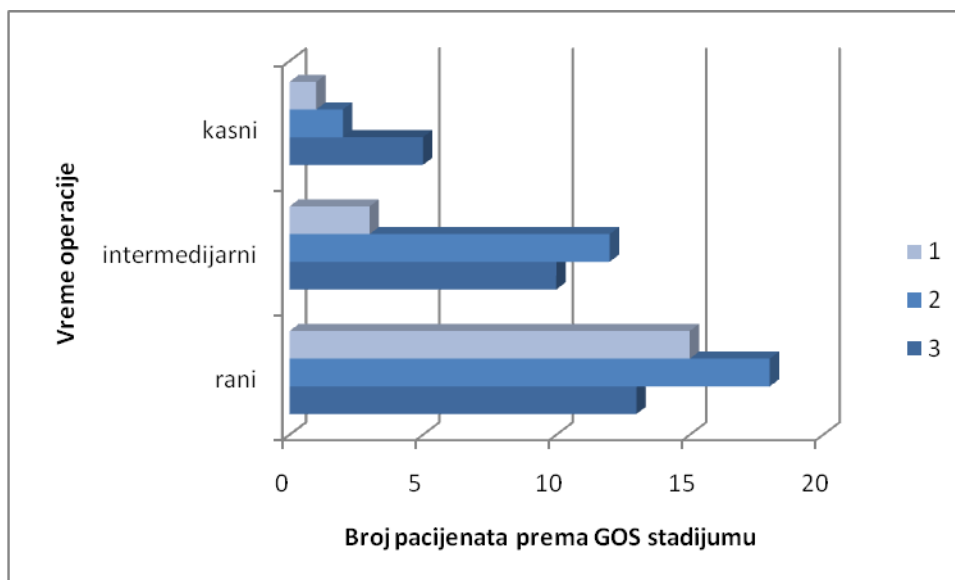
#### 4.20 GOS i vreme operacije

U odnosu na vreme operacije od početka bolesti-SAH, interesovalo nas je da li kod pacijenta sa IOR postoji neko određeno vreme kada se češće javlja IOR tj. Da li prema GOS scoru možemo povezati ishod. Tabelom 23 date su učestalosti.

**Tabela 23.** Pacijenti prema GOS i danu operacije pacijenata sa IOR

GOS	Vreme operacije							
	Rani		Intermedijarni		Kasni		Svega	
	n	%	n	%	N	%	n	%
3	13	28.3	10	40.0	5	62.5	28	13
2	18	39.1	12	48.0	2	25.0	32	18
1	15	32.6	3	12.0	1	12.5	19	15
Ukupno	46	100	25	100	8	100	79	46

Između pacijenata sa različitim vremenima operacije, u populaciji pacijenata sa IOR, ne postoji statistički značajna razlika prema ishodu (hi-kvadrat = 5.0, DF = 2, p = 0.082), što znači da je neurohuruška ekipa sposobna da u svakoj fazi na najbolji mogući način zbrine pacijenta.



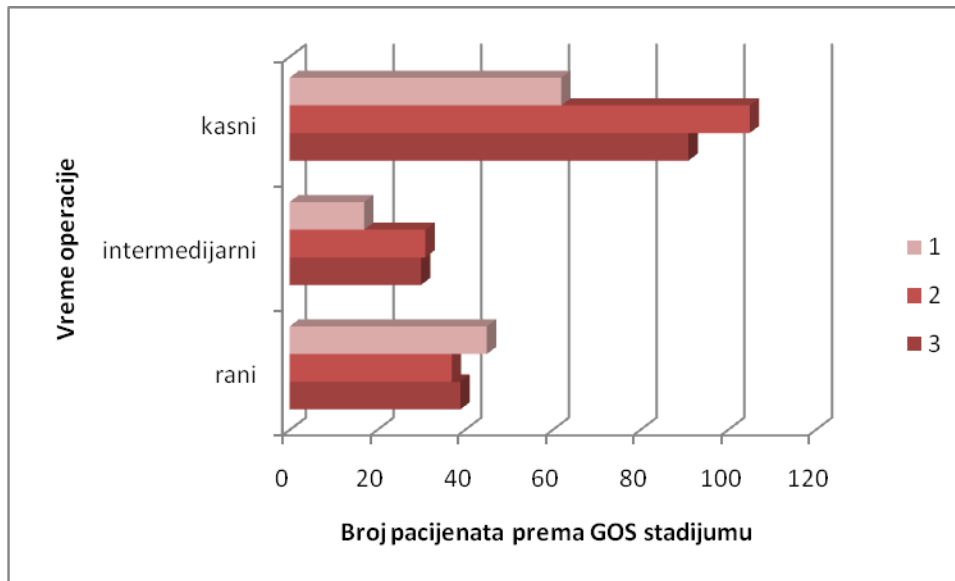
Grafik 23. Raspodela pacijenata sa IOR prema GOS i danu operacije

Kod pacijenata kod kojih nije došlo do IOR takodje je data tabelarno učestalost po vremenu operacije i ishodu. Tabela 24

**Tabela 24.** Pacijenti prema GOS i danu operacije pacijenata bez IOR

GOS	Vreme operacije						Svega	
	Rani		Intermedijarni		Kasni			
	n	%	N	%	N	%	n	%
3	39	32.2	30	38.5	91	35.3	160	39
2	37	30.6	31	39.7	105	40.7	173	37
1	45	37.2	17	21.8	62	24.0	124	45
Ukupno	121	100	78	100	258	100	457	121

Sličan rezultat se dobija istom metodologijom i na populaciji pacijenata bez intraoperativne rupture (hi-kvadrat = 9.1, DF = 4, p = 0.059), što ilustruje i grafik 24. Ni za pacijente koji nisu imali IOR se ne može reći da vreme proteklo do operativnog zahvata značajno menja njegov ishod.



Grafikon 24. Raspedela pacijenata bez IOR prema danu operacije i GOS

#### 4.21 GOS i faza rupture

U odnosu na score GOS poredjeno je vreme operativnog zahvata dato tabelom 25

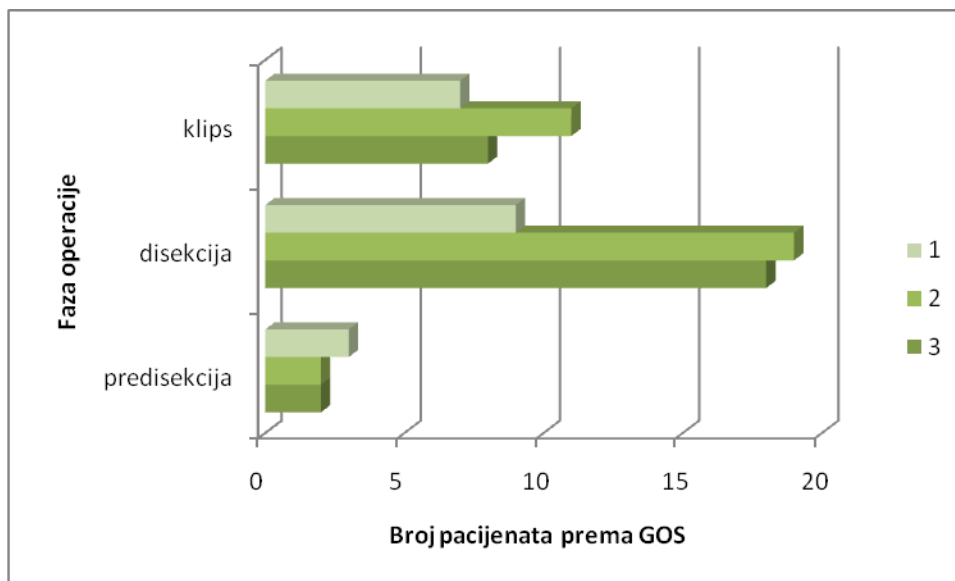
**Tabela 25.** Pacijenti prema GOS i fazi operacije u kojoj je došlo do IOR

GOS	Vreme operacije							
	Prediskekcija		Disekcija		Klips		Svega	
	n	%	n	%	n	%	n	%
3	2	28.6	18	39.1	8	30.8	28	35.4



2	2	28.6	19	41.3	11	42.3	32	40.5
1	3	42.9	9	19.6	7	26.9	19	24.1
Ukupno	7	100	46	100	26	100	79	100

Statističkom primenom hi kvadrat testa nije potvrđena statistički značajna razlika (hi-kvadrat = 0.40, DF = 2, p = 0.82) u odnosu na ishod među pacijentima kojima su aneurizme rupturirale u različitim fazama operacije. Taj nalaz ukazuje na odsustvo prognostičkih implikacija samog momenta intraoperativne ruptуре i govori u korist velike jatrogene podrške grafik 25.



Grafik 25. Distribucija pacijenata sa IOR prema fazi operacije i GOS stadijumu

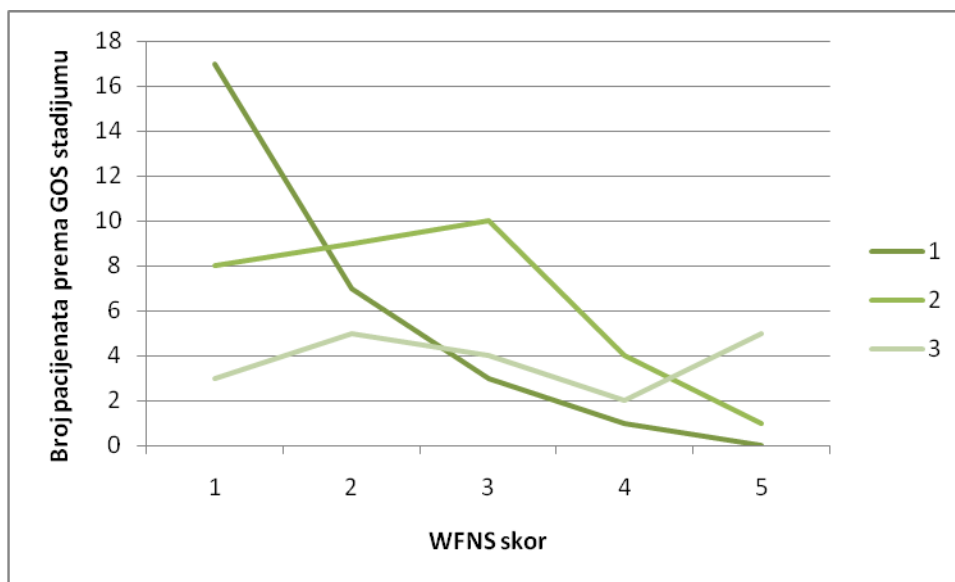
## 4.22 WFNS i GOS

Sledećom tabelom smo dali distribuciju pacijenata s IOR prema GOS i WFNS scorovima.

**Tabela 26.** Pacijenti prema WFNS i GOS pacijenata sa IOR

WFNS	GOS						Svega	
	1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	17	60.7	8	28.6	3	10.7	28	100
2	7	33.3	9	42.9	5	23.8	21	100
3	3	17.6	10	58.8	4	23.5	17	100
4	1	14.3	4	57.1	2	28.6	7	100
5	0	0.0	1	16.7	5	83.3	6	100
Ukupno	28	35.4	32	40.5	19	24.1	79	100

Primenom dvofaktorske analize varijanse ( $F_1 = 4.56$  i  $F_2 = 3.03$   $p = 0.002$ ) možemo dati sledeći zaključak: Pacijenti sa intraoperativnom rupturom koji su pri tom imali niže skorove na WFNS skali su statistički visoko značajno bolje prošli od pacijenata sa inicijalno višim WFNS skorovima. Što govori u prilog WFNS skali kao korisnom parametru u smislu predikcije ishoda, izraženog u GOS kategorijama.



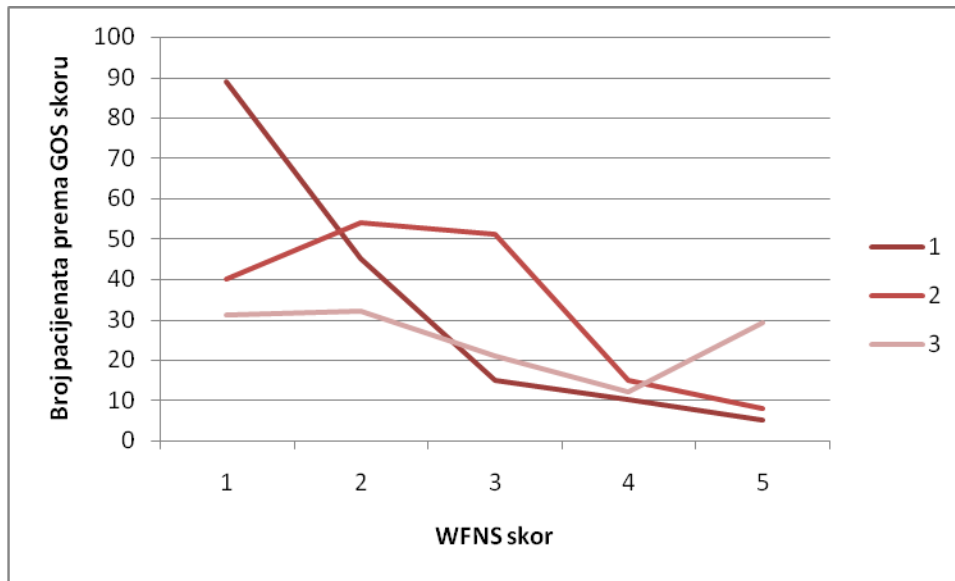
Grafikon 26 Distribucija IOR pacijenata prema GOS i WFNS skorovima

Tabela 27 prikazuje distribuciju za pacijente bez IOR, po oba skora, kao prethodna analiza.

**Tabela 27.** Pacijenti prema WFNS i GOS pacijenata bez IOR

WFNS	GOS						Svega	
	1		2		3			
	n	%	N	%	n	%	n	%
1	89	55.6	40	25.0	31	19.4	160	100
2	45	34.4	54	41.2	32	24.4	131	100
3	15	17.2	51	58.6	21	24.1	87	100
4	10	27.0	15	40.5	12	32.4	37	100
5	5	11.9	8	19.0	29	69.0	42	100
Ukupno	164	35.9	168	36.8	125	27.4	457	100

Analogan rezultat je dobijen i u populaciji pacijenata bez IOR, tj. niži skorovi na WFNS su statistički značajno povezani sa boljim ishodom (hi-kvadrat = 86.7 DF = 8,  $p < 0.001$ ), a isto je potvrđeno i primenom dvofaktorske ANOVE. Grafikon 27.



Grafikon 27. Distribucija pacijenata bez IOR u odnosu na GOS i WFNS skorove

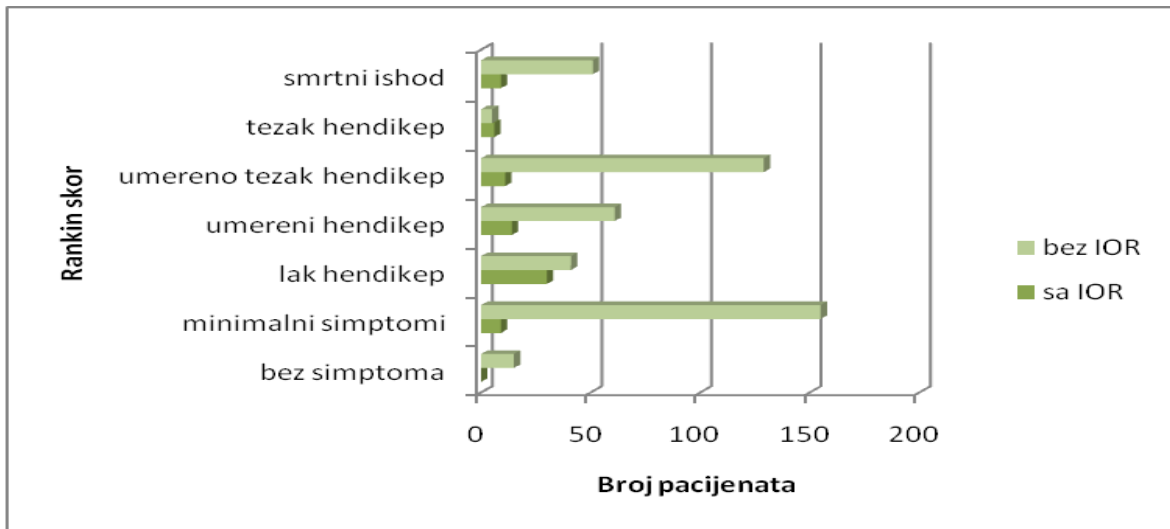
#### 4.23 IOR i Rankin score

Ovom poslednjom tabelom dat je zbirni prikaz učestalosti svih pacijenata ovog istraživanja u odnosu na Rankin score.

**Tabela 28.** Pacijenti prema IOR i Rankin skoru

	IOR					
	Da		Ne		Svega	
Rankin skor	n	%	n	%	n	%
Bez simptoma	0	0.0	15	3.3	15	2.8
Minimalni simptomi	9	11.4	155	33.9	164	30.6
Lak hendikep	30	38.0	41	8.9	71	13.2
Umeren hendikep	14	17.7	61	13.3	75	14.0
Umereno težak hendikep	11	13.9	129	28.2	140	26.1
Težak hendikep	6	7.6	5	1.2	11	2.1
Smrtni ishod	9	11.4	51	11.1	60	11.1
Ukupno	79	100	457	100.0	536	100.0

Analizomovih podataka Mann-Whitney test nije potvrdio postojenje statistički značajne razlike ( $U = 3149$ ,  $p = 0.19$ ) medju pacijentima sa i bez IOR u odnosu na Rankin skor, što je dobra vest, budući da govori o približno jednakim šansama za oporavak, bar u smislu hendikepirajućih sekvela, bez obzira da li je pacijent doživeo ili ne rupturu aneurizme u toku operativne intervencije. Grafik 28



Grafik 28. Distribucija pacijenata u odnosu na IOR i Rankin skor

## 5.0 DISKUSIJA

Analizom rezultata lečenja bolesnika sa rupturiranom cerebralnom aneurizmom tokom trogodišnjeg perioda u Institutu za neurohirurgiju KCS u Beogradu, dolazimo do niza vrlo korisnih podataka koji se mogu upotrebiti za poređenje sa rezultatima prethodnih radova objavljenih od strane domaćih i stranih autora, za predviđanje toka bolesti hirurški lečenih pacijenata i za eventualno poboljšanje dijagnostike, tretmana i naravno ishoda lečenja bolesnika sa aneurizmom.

Podaci iz literature ukazuju da se incidenca **intraoperativne rupture cerebralne aneurizme (IOR)** procenjuje se na 5-50%<sup>1,12,44</sup>. U starijim hirurškim serijama intraoperativna ruptura je mnogo češća i verovatno je rezultat hirurškog neiskustva iz doba pionirske mikroneurohirurgije, tako da **Pertuiset**<sup>4</sup> (1979) objavljuje incidencu intraoperativnih ruptura od 61% od kojih je verifikovan distalni rascep na aneurizmalnoj vreći u 90% slučajeva. Već **Kassell**<sup>5</sup> (1981) u svojoj seriji beleži značajno manju incidencu intraoperativnih ruptura od 26%. **Graf i Nibbelink**<sup>3</sup> (1981) u rezultatima randomizovane kooperativne studije prikazuju iznenađujuće nisku incidencu intraoperativne rupture od 18%. Ipak, u ovoj seriji od 228 pacijenata, postoperativne komplikacije su prisutne kod više od 70% operisanih sa ukupnim mortalitetom od 44% posle šest meseci od hirurške intervencije. Incidenca IOR u najnovijim hirurškim serijama je znatno smanjena tako da u seriji koju objavljuje **Leipzig**<sup>12</sup> (2005) ukupna incidenca IOR po tretiranoj aneurizmi iznosi 6.7%. Današnja stopa IOR pokazuje mnogo povoljniji odnos u odnosu na incidencu IOR do kojih dolazi tokom endovaskularnih

procedura koje iznose u zavisnosti od objavljene serije od 2.4 do 2.9% (**Viñuela**<sup>17</sup>, **Guglielmi**<sup>18</sup> i **Watson**<sup>19</sup>).

Različita incidenca intraoperativnih aneurizmalnih ruptura posledica je njenog različitog definisanja od strane različitih autora, jer se u pojedinim serijama manja krvarenja do kojih dolazi tokom aplikacije aneurizmalnog klipa ne uzimaju u obzir i ne ubrajaju u njih. **Chandler**<sup>13</sup> definiše IOR kao krvarenje koje prekida i menja redosled mikrohkirurških postupaka i ne uključuje manja krvarenja koja se lako hirurški kontrolišu. **Giannota**<sup>14</sup> u intraoperativne rupture takođe ne ubraja krvarenja do kojih dolazi tokom aplikacije klipa i koja se jednostavno mogu kontrolisati zatvaranjem njegovih krakova. Međutim, u serijama koje objavljuju **Le Roux**<sup>15</sup> i **Rinne**<sup>16</sup> u svojim studijama u IOR ubrajaju i manja intraoperativna aneurizmalna krvarenja.

Učestalost IOR u našoj studiji je 14, 34%. A kao IOR smo smatrali značajno krvavljenje prema definicije Chandler<sup>13</sup>.

Iako vreme izvođenja hirurške intervencije ima veoma malo uticaja na verovatnoću IOR, smatra se da odložena hirurgija smanjuje rizik od nastanka intraoperativne ruptura<sup>12,15</sup>.

Naši podaci ovo potvrđuju. U grupi bolesnika operisanih u prvih 72 sata (rana hirurgija) IOR se javlja kod 46/121 (38%), u grupi bolesnika kod kojih je primenjena operacija u intermedijarnom periodu (3-10 dana) IOR se javlja kod 25/78 (32%), dok je u grupi odloženo operisani IOR najređi i javlja se kod 8/258 (3,1%) uz visoku statističku značajnost razlika.



Odnos između lokalizacije aneurizme i pojave IOR nije jasno definisan. **Sundt**<sup>20</sup> ne nalazi na korelaciju između lokacije aneurizme i IOR. Naši podaci takođe ukazuju da se sama lokalizacija aneurizme ne može smatrati prediktorom IOR, **Schramm** i **Cedzich**<sup>21</sup> ukazuju na češće intraoperativne rupture kod aneurizmi na prednjoj komunikantnoj arteriji, što u serijama drugih autora nije potvrđeno<sup>14,22,23</sup>. Aneurizme na srednjoj moždanoj arteriji u pojedinim serijama su povezane sa nižom incidencom IOR. **Leipzig**<sup>12</sup> ukazuje na češću pojavu intraoperativne rupture kod aneurizmi PICA, ACoA i ACoPost.

Lokalizacija aneurizme na vrhu bazilarne arterije ili duž njenog stabla je posebno nepovoljna za pojavu IOR i krvarenja nastala iz rascepa na ovim mestima veoma se teško kontrolišu<sup>25</sup>.

U našem ispitivanju nije dokazana značajnost razlike učestalosti IOR zavisno od lokalizacije aneurizme, iako je apsolutni broj IOR najveći kod Acomm Anterior i ta lokalizaciji čini 45% svih IOR.

Prema podacima iz literature veličina aneurizme značajno utiče na pojavu IOR na taj način da su aneurizme manjeg dijametra povezane sa nižom stopom intraoperativnih perforacija **Sluzewski**<sup>24</sup> (2001).

Naši rezultati govore da je apsolutni broj operisanih, kao i ukupni broj ruptura najveći u grupi manjih aneurizmi, da je procenat ruptura nešto niži u grupi manjih 5,4%, nego većih 8,6% ili gigantskih 6,6% ali nije dokazana statistička značajnost razlika, pa možemo zaključiti da veličina aneurizme ne utiče značajno kao prediktor IOR.

Prema podacima iz literature, intraoperativna ruptura aneurizme povećava terapijski morbiditet i mortalitet u proseku za 20-25%. Posledice rupture srazmerno su teže ukoliko se ruptura dogodi tokom indukcije pacijenta u anesteziju ili tokom rane faze operacije (prilikom otvaranja dure). Posledice IOR u ranoj fazi operacije su po pravilu praćene lošim ishodom sa stopom neposrednog hirurškog mortaliteta i do 75%<sup>14</sup>. Mortalitet kod pacijenata bez intraoperativne rupture iznosi 7% i još 5% pacijenata sa nepovoljnim ishodom. Ukupni mortalitet kod pacijenata sa intraoperativnom rupturom iznosi 16% uz još 22%. Ovi podaci ukazuju na ukupni morbiditet i mortalitet od 12% bez rupture i 38% sa intraoperativnom rupturom. Posle 6 meseci od operacije, 88% pacijenata bez komplikacija tipa intraoperativne rupture ima povoljan ishod u odnosu na nešto više od 60% pacijenata koji su doživeli intraoperativnu rupturu. Povoljan neurološki ishod u slučaju intraoperativne rupture aneurizme može se očekivati u samo 50% slučajeva<sup>1</sup>. Ukupno posmatrano, upoređivanjem rezultata lečenja dolazimo do zaključka da intraoperativna ruptura aneurizme vodi lošem ishodu u 38% slučajeva u odnosu na 12% kod operisanih bolesnika kod kojih do rupture ne dolazi<sup>1</sup>.

IOR vrlo verovatno povećava šansu za trajni neurološki deficit ili smrtni ishod, a može biti i faktor povećanog rizika za razvoj vaskopazma i odložene ishemije mozga<sup>25</sup>.

Sandalcioglu<sup>29</sup> i saradnici (2004) demonstriraju da IOR nema značajan uticaj na hirurški ishod lečenja, mada utvrđuju trend porasta morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika kod kojih dolazi do intraoperativne rupture, a koji su u incijalno u lošem stanju.

Povoljan neurološki ishod u slučaju intraoperativne ruptуре aneurizme može se očekivati u samo 50% slučajeva<sup>1</sup>. Ukupno posmatrano, upoređivanjem rezultata lečenja dolazimo do zaključka da intraoperativna ruptura aneurizme vodi lošem ishodu u 38% slučajeva u odnosu na 12% kod operisanih bolesnika kod kojih do ruptуре ne dolazi<sup>1</sup>.

Naši podaci govore protiv navedenih podataka, bez neuroloških ispada ili sa umerenim neurološkim ispadom u grupi sa IOR je bilo 80%, a u grupi bez IOR 87% bolesnika, što daje iste šanse za oporavak pacijentima sa i bez IOR i sa svega 7% pacijenata više u grupi sa dobrim ishodima u odnosu na grupu sa IOR, i to bez značajnosti razlike.

Bolesnika sa teškim neurološkim deficitom ima više u grupi sa IOR nego u grupi bez IOR. 7,6% prema 1,2%.

Mortalitet je gotovo identičan u grupi sa i bez IOR i iznosi 11%.

Podaci iz literature govore da IOR vrlo verovatno povećava šansu za trajni neurološki deficit ili smrtni ishod, a može biti i faktor povećanog rizika za razvoj vaskopazma i odložene ishemije mozga<sup>25</sup>.

Naša serija delimično potvrđuje ove navode. Naime, mogli bismo reći da IOR ne povećava rizik od smrtnog ishoda, ali da za oko 7% povećeva rizik od teškog neurološkog deficita postoperativno. Nije praćena pojava odložene ishemije.

Kada se radi o uticaju IOR na ishod lečenja, naši podaci su najbliži podacima koje iznose Sandalcioglu<sup>29</sup> i saradnici (2004), koji demonstriraju da IOR nema značajan uticaj na hirurški ishod lečenja, mada utvrđuju trend porasta morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika kod kojih dolazi do intraoperativne ruptуре, a koji su u inicijalno u lošem stanju.

## 6.0 ZAKLJUČCI

Analizom rezultata sprovedene studije dolazimo do sledećih zaključaka:

01. hipertenzija, diabetes mellitus, kardiomiopatija, trudnoća, Fisher score na prijemu nisu značajno uticali na pojavu intraoperativne rupture intrakranijalnih aneurizmi, kao ni prisustvo najčešćih simptoma: glavobolje i povraćanja, zajedno i pojedinačno. Iznenadjuće: muški pol bolesnika i prisustvo epi napada preoperativno bili su povezani, statistički značajno sa pojavom IOR u našoj studiji.
02. Nije dokazana veća učestalost IOR zavisno od lokalizacije, mada je numerički češća IOR registrovana kod aneurizmi lokalizovanih na prednjoj komunikantnoj arteriji (od svih IOR 45% je bilo kod ove lokalizacije), a ređe kod aneurizmi srednje moždane arterije.
03. U našoj seriji nije dokazan uticaj veličine aneurizme i IOR
04. Rana hirurgija je statistički značajno uticala na češću pojavu IOR, ali to nije negativno uticalo na rezultate lečenja. IOR se u našoj studiji najčešće javlja u fazi disekcije aneurizme i to u više od polovine svih IOR. Faza rupturiranja nije uticala na ishod u našoj studiji.
05. Hunt & Hess odnosno WFNS skor nije uticao na pojavu IOR, ali je najviše uticao na ishod lečenja.
06. ranije prisustvo IOR nije uticalo na novu IOR (mali broj bolesnika).
07. IOR je udružen sa nešto nižim Rankim skorom pri otpustu iz bolnice

- 08 IOR statistički značajno ne utiče na ishod lečenja
- 09 faza IOR ne utiče značajno na ishod lečenja, što ukazuje da je hirurška ekipa bila u stanju da adekvatno reši intraoperativna krvavljenja bez značajnog uticaja na ishod lečenja, sa približno jednakim šansama za oporavak, bar u smislu hendikepirajućih sekvela, bez obzira da li je dati pacijent doživeo ili ne rupturu aneurizme u toku operativne intervencije.

## 7.0 LITERATURA

- 1 Awad IA. Current management of cerebral aneurysms, Thieme. 1994:97-9.
- 2 Batjer H, Samson D. Intraoperative aneurysmal rupture: incidence, outcome and suggestions for surgical management. *Neurosurgery*. 1986;18:701-7.
- 3 Graf CJ, Nibbelink DW. Randomized treatment study: Intracranial surgery. in *Subarachnoid hemorrhage – report of the cooperative study*. Baltimore. Urban and Schwarzenburg. 1981: 145-202.
- 4 Pertuiset B. Intraoperative aneurysmal rupture and reduction by coagulation of the sac. in Pia HW, Langmaid C, Zierski J. *Cerebral aneurysms - advances in diagnosis and therapy*. Berlin Springer-Verlag. 1979: 398-401.
- 5 Kassell NF, Boarini DJ, Adams HP, et al. Overall management of ruptured aneurysm: comparison of early and later operation. *Neurosurgery*. 1981;9:120-8.
- 6 Poppen JL. *An Atlas of Neurosurgical Techniques*. Philadelphia WB Saunders. 1960:160-1.
- 7 Yaşargil MG. Special operative problems. *Microneurosurgery Vol. I*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 1984: 269-71.
- 8 Drake CG. Giant intracranial aneurysms: experience with surgical treatment in 174 patients. in Carmel PW. *Clinical Neurosurgery*. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1979;26:12-95.
- 9 Ausman JI, Diaz GF. Comments on Batjer H, Samson D. Intraoperative

- aneurysmal rupture: incidence, outcome and suggestions for surgical management. *Neurosurgery* .1986;18:707.
- 10 Suzuki J, Kuak R, Okudaira Y. The safe time limit of temporary clamping of cerebral arteries in the direct surgical treatment of intracranial aneurysms under moderate hypothermia. in Suzuki J. *Cerebral aneurysms*. Tokyo, Neuron Publishing Co. 1979: 326-9.
  - 11 Lawton MT, Du R. Effect of the neurosurgeon's surgical experience on outcomes from intraoperative aneurysmal rupture, *Neurosurgery*.2005;57: 9-15.
  - 12 Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, et al. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery*. 2005;56: 455-68.
  - 13 Chandler JP, Getch CC, Batjer HH: Intraoperative aneurysm rupture and complication avoidance. *Neurosurg Clin N Am*. 1998;9:861-8.
  - 14 Giannotta SL, Oppenheimer JH, Levy ML, Zelman V: Management of intraoperative rupture of aneurysm without hypotension. *Neurosurgery*. 1991;28: 531-6.
  - 15 Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR: The incidence of surgical complications is similar in good and poor grade patients undergoing repair of ruptured anterior circulation aneurysms: A retrospective review of 355 patients. *Neurosurgery*. 1996;38:887-95.
  - 16 Rinne J, Hernesniemi JA, Niskanen M, Vapalahati M: Management outcome for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1995;36: 31-8.

- 17 Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: Perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997; 86:475–482.
- 18 Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg.* 1992;77:515-24.
- 19 Watson V, Coumans J, McGrail K, Guglielmi G. Rupture of cerebral aneurysms during endovascular treatment with electrically detachable coils: Incidence, management, and outcome. *J Neurovasc Dis.* 1998;3: 269-75.
- 20 Sundt TM Jr, Kobayashi S, Fode NC, Whisnant JP. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms in 722 cases related and unrelated to grade of patient, type of aneurysms, and timing of surgery. *J Neurosurg.* 1982;56: 753–65.
- 21 Schramm J, Cedzich C. Outcome and management of intraoperative aneurysm rupture. *Surg Neurol.* 1993;40:26-30.
- 22 Houkin K, Kuroda S, Takahashi A, et al. Intra-operative premature rupture of the cerebral aneurysms: Analysis of the causes and management. *Acta Neurochir (Wien).* 1999; 141:1255-63.
- 23 Jomin M, Lesoin F, Lozes G. Prognosis with 500 ruptured and operated intracranial arterial aneurysms. *Surg Neurol.*1984;21:13-18.
- 24 Sluzewski M, Bosch JA, van Rooij JW, et al. Rupture of intracranial aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils: Incidence, outcome, and risk factors. *J Neurosurg.*2001;94: 238-40.



- 25 Batjer HH. in Comments on Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, et al. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery*.2005;56:467.
- 26 Tsementzis SA, Hitchcock ER. Outcomes from “rescue clipping” of ruptured intracranial aneurysms during induction anesthesia and endotracheal intubation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:160-3.
- 27 Eljovich L, Higashida RT, Lawton MT, et al. Predictors and Outcomes of Intraprocedural Rupture in Patients Treated for Ruptured Intracranial Aneurysms The CARAT Study. *Stroke*. 2008;39:1501-6.
- 28 Kopitnik TA, Horowitz MB, Samson DS. Surgical management of intraoperative aneurysm rupture. In: Schmidek HH, Sweet WH, editors. *Operative neurosurgical techniques*. Philadelphia: WB Saunders.2000; 2: 1275–81.
- 29 Sandalcioglu LE, Schoch B, Regel JP, et al. Does intraoperative aneurysm rupture influence outcome? Analysis of 169 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2004;106:88-92.
- 30 Whittle IR, Viswanathan R. Acute intraoperative brain herniation during elective neurosurgery: pathophysiology and management considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.1996;61:584-590.
- 31 Dorsch N, Branston N, Symon L, Jakubowsky J. Intracranial pressure in experimental subarachnoid hemorrhage. in Hoff JT, Betz AL, eds. *Intracranial pressure VII*. Berlin: Springer Verlag. 1989:715-8.
- 32 Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage.

- Neurosurgery. 1988;22:654-6.
- 33 Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg.*1973;39: 226-34.
  - 34 Gonzales-Portillo G, Heros RC, et al. Contralateral subdural hematoma resulting from intraoperative aneurysm rupture Case illustration. *Neurosurg Focus.*2000; 8 (4):1.
  - 35 Ellegala DB, Day AL. Ruptured Cerebral Aneurysms. *N Engl J Med.* 2005; 352(2):121-4.
  - 36 Uihlein A, McCarty CS, Michenfelder JD et al: Deep hypothermia and surgical treatment of intracranial aneurysms: A five year survey. *JAMA.* 1966; 195: 639-641.
  - 37 Busto R, Dietrich WD, Globus MY-Y et al: Small differences in intraintra-arterial brain temperature critically determine the extent of ischaemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7: 729-38.
  - 38 Chouhan RS, Dash HH, Bithal PK, et al. Intraoperative Mild Hypothermia For Brain Protection During Intracranial Aneurysm Surgery. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 2006;22(1): 21-8.
  - 39 Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, et al. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery.* 2003;52:102-12.
  - 40 Lanzino G, Spetzler RF. Clip wrapping for partial avulsion of the aneurysm neck Technical note. *J Neurosurg.* 2003;99: 931-2.

- 41 Korosue K, Heros R. "Subclinoid" Carotid Aneurysm with Erosion of the Anterior Clinoid Process and Fatal Intraoperative Rupture Case Report, Neurosurgery. 1992;31(2): 356-9.
- 42 Yasui T, Sakamoto H, Kishi H, et al. Intraoperative aneurysmal rupture at the neck, 1997 Mar; 25(3): 271-6.
- 43 Andrade GC, Braga FM. Intraoperative rupture in the aneurysmal neck: suggestion for surgical management Arq Neuropsiquiatr. 2002 Sep; 60(3-A):666-9.
- 44 Kheireddin AS, Filatov IuM, Belousova OB, et al. Intraoperative rupture of cerebral aneurysm--incidence and risk factors, Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. 2007 Oct-Dec;(4): 33-8.
- 45 Pang PKH, Chan KY, Zhu XL, et al. Use of elective temporary clips in preventing intraoperative cerebral aneurysm rupture, Annals of the College of Surgeons of Hong Kong. 2004;8(2): 44 - 8.

## 8.0 SPISAK SKRAĆENICA

<b>ACA</b>	prednja moždana arterija
<b>AChoP</b>	zadnja horoidna arterija
<b>ACI</b>	unutrašnja karotidna arterija
<b>ACM</b>	srednja moždana arterija
<b>ACoAnt</b>	prednja komunikantna arterija
<b>ACoPost</b>	zadnja komunikantna arterija
<b>ACS</b>	gornja cerebelarna arterija
<b>aSAH</b>	aneurizmalna subarahnoidna hemoragija
<b>CBF</b>	cerebralni krvni protok
<b>CNS</b>	centralni nervni sistem
<b>CPP</b>	cerebralni perfuzioni pritisak
<b>CT</b>	kompjuterizovana tomografija
<b>CTA</b>	CT angiografija
<b>DSA</b>	digitalna subtrakciona cerebralna panangiografija
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Score
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Score
<b>HIC</b>	intracerebralni hematom
<b>HSD</b>	subduralni hematom

<b>ICH</b>	intrakranijalna hemoragija
<b>ICP</b>	intrakranijalni pritisak
<b>IOR</b>	intraoperativna ruptura cerebralne aneurizme
<b>IVH, HIV</b>	intraventrikularna hemoragija
<b>MAP</b>	srednji arterijski pritisak
<b>MRA, MR-DSA</b>	MR angiografija
<b>MRI</b>	magnetna rezonanca
<b>PICA</b>	zadnja donja cerebelarna arterija
<b>RANKIN</b>	Rankin Score
<b>SAH</b>	subarahnoidna hemoragija
<b>TA</b>	arterijski krvni pritisak
<b>TCD</b>	transkranijalna sonografija (Doppler)

## MR SCI NOVAK LAKIĆEVIĆ

### Biografija kandidata

Rođen je 27.01.1961. godine u Nikšiću. Osnovnu i srednju školu - klasičnu gimnaziju, završio u Kolašinu, a Medicinski fakultet u Beogradu 15.07.1986 .godine, sa prosječnom ocjenom 8,11.

Nakon završenog fakulteta pet godina radio u Domu zdravlja Kolašin kao ljekar opšte prakse. Specijalizaciju iz neurohirurgije započeo je 1991. godine u KBC Crne Gore u Podgorici. U okviru specijalističkog staža, od 1994. do 1996. godine boravio je u Institutu za neurohirurgiju u Beogradu , gdje je 1996. položio specijalistički ispit sa odličnim uspjehom.

Nakon završene specijalizacije u više navrata boravio u Institutu za neurohirurgiju KC Srbije u cilju kontinuirane edukacije iz oblasti vaskularne neurohirurgije.

U Neurohirurškoj klinici KBC Crne Gore radio je kao specijalista neurohirurg u periodu od 1996. do 2000. godine, kada je imenovan za Direktora Neurohirurške klinike, kom mjestu se i sada nalazi.

Magisterijum iz oblasti neurohirurgije upisao školske 1995/1996. godine. Magistarski rad pod nazivom *Rana hirurgija krvarećih aneurizmi moždanih sudova*, odbranio je 2005.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Mentor magistarskog rada bio je Prof dr Miroslav Samardžić.

U okviru edukacije iz vaskularne neurohirurgije i neurohirurgije tumora mozga boravio je u Institutu za neuronauke u Parizu *Sen Peter* 2003. godine. Takođe 2004. godine bio na edukaciji iz pomenutih oblasti u Institutu za neurohirurgiju *Burdenko* u Moskvi.

Učestvovao je na svjetskim, evropskim i nacionalnim kongresima iz neurohirurgije, neuroradiologije i neurooftalmologije.

Govori, piše i čita ruski jezik. Služi se engleskim i francuskim jezikom.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a dr Novak Lakićević

broj upisa 4600/13

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNIH ANEURIZMI KAO PROGNOŠTIČKI  
FAKTOR ZA ISHOD LEČENJA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 26.03.2015. \_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_ dr Novak Lakićević \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_ 4600/13 \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada

INTRAOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNIH ANEURIZMI KAO PROGNOŠTIČKI  
FAKTOR ZA ISHOD LEČENJA

Mentor \_\_\_\_\_ Prof dr Miroslav Samardžić \_\_\_\_\_

Potpisani \_\_\_Dr Novak Lakićević\_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 26.03.2015.



\_\_\_\_\_



### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

INTRAOOPERATIVNA RUPTURA CEREBRALNIH ANEURIZMI KAO PROGNOŠTIČKI  
FAKTOR ZA ISHOD LEČENJA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

#### 1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 26.03.2015.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.

