



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

ЕНДОВАСКУЛАРНЕ ЕМБОЛИЗАЦИЈЕ ИНТРАКРАНИЈАЛНИХ АНЕУРИЗМИ

Кључне речи :

анеуризма, мозак, емболизација

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Један од могућих узрока интрацеребралне хеморагије је руптура интракранијалне анеуризме. Инциденца интракранијалних анеуризми у Србији је око 800 дијагностикованих анеуризми, а применом савремених дијагностичких уређаја као што су МРИ и мултидетекторска компјутеризована томографија повећава се број дијагностикованих неруптурираних интракранијалних анеуризми, тако да применом ендоваскуларне емболизације је могуће минимално инвазивним третманом спречити руптуру и интрацеребрално крварење.

Циљ нашег пројекта је да покажемо наше резултате у решавању проблема руптурираних и неруптурираних интракранијалних анеуризми, минимално инвазивним ендоваскуларним третманом ендоваскуларном емболизацијом, праћење појаве спазма и евалуација терапијских процедура за решавање проблема спазма, као и компликација како процедуралних тако и пост процедуралних.

Резултати: До сада у групи пацијената код којих је била присутна руптура анеуризме и који су били у клиничком градусу до XX 4 сви пацијенти су преживели, једино 1 пацијент који је био у клиничком градусу XX 5 је исход био леталан, због присуства масивне интрацеребралне хеморагије. Пацијенти са неруптурираним интракранијалним анеуризмама су три дана по интервенцији били отпуштени из хоспитала. У истом акту смо код два пацијента емболисали две анеуризме, од којих је једна била руптурирана.

Дискусија: Наши резултати су у потпуној корелацији са до сада објављеним резултатима. Применом минимално инвазивног третмана, ендоваскуларне емболизације интракранијалних анеуризми, пацијентима се омогућује безбедно решавање проблема уз минималну трауму, брз опоровак, и искључују се последице отворених неурохирушких захвата.

Закључак: Да би се ова метода примењивала, неопходна је дуготрајна, веома компликована едукација радиолога, превасходно интервентних неурорадиолога, као и



неуролога интензивиста за постпроцедурални третман, неурохирурга, за збрињавање могућих компликација у току примене ендоваскуларне емболизације.

Материјал и методе

У периоду од октобра 2007- у одељењу Интервентне радиологије КЦ-а у Крагујевцу је емболисано 48 интракранијалних анеуризми. Од тог броја 28 је било руптурираних а 20 неруптурираних интракранијалних анеуризми. За све до сада урађене интракранијалне анеуризме постоји база података која садржи преоперативни статус, оперативни рад и контролне прегледе и то преглед на магнетној резонанци након месец, три и дванаест месеци и ангиографију након шест месеци. Материјал који смо користили су били електроодвојиве спирале, у највећем проценту хидрофилне, микрокатетери 2,2 Ф и микрожице 0,0010-0,0014 Инча.

Циљ истраживања

Циљеви нашег истраживања су:

1. Праћење ефикасности и успешности процедуре ендоваскуларне емболизације интракранијалних анеуризми.
2. Евалуација могућих процедуралних компликација (интрапроцедурална руптура анеуризми, појава акутне емболије дисталног васкуларног стабла, појава интрапроцедуралног спазма).
3. Евалуација постпроцедуралне компликације, спазма крвних судова и терапијско решавање тог проблема.
4. Евалуација постпроцедуралне компликације, инфаркта мозга, зависности величине инфаркта мозга у односу на локализацију и величину интракранијалне анеуризме.
5. Откривање утицаја појединих прогностичких фактора на исходе лечења болесника са интракранијалним анеуризмама.
6. Евалуација проблема реканализације анеуризме у зависности од величине и локализације.
7. Дужина лечења као и цена лечења применом ендоваскуларне емболизације.

Актуелност истраживања

Интракранијалне анеуризме су увек актуелан проблем, за неурохирурге а у назад десет година и за интервентне неурорадиологе. Оперативни неурохируршки захват, представља веома сложен процес, који са собом носи велике ризике по пацијента у смислу појаве постоперативног инвалидитета, односно неуролошких дефицита. У зависности од локализације интракранијалне анеуризме, оперативни ризици су различити, а постоје



локализације као што је задњи лобањски слив, где је оперативни захват контраиндикуван, због фаталних последица по пацијента.

Проблем интракранијалних анеуризми се састоји у томе што руптуру анеуризме преживљава 55% по светској статистици. Проблем решавања субарахноидалне хеморагије је комплексан, проблем појаве и превенције спазма који се јавља у високом проценту четвртог дана након руптуре анеуризме, са највишим пиком 6-8 дана, последична компликација спазма мултифокалне исхемијске лезије, затим могућност реруптуре анеуризме. чини овај проблем изузетно компликованим.

Са обзиром да је руптурирана анеуризма сама по себи тежак проблем како за пацијента, тако и за докторе који се баве решавањем тог проблема, уназад петнаестак година се рађају нове идеје за збрињавање интракранијалних анеуризми, применом минимално инвазивних третмана, као што је ендоваскуларна емболизација. У почетку су се примењивали самоодвојиви балони који су испуњавали простор анеуризматског проширења, али се то после пар година показало као недовољно сигурно по пацијента, те је са развојом технологије нових материјала уведена примена електро одвијивих платинастих спирала које се данас примењују, са само једним циљем да се реши проблем анеуризме у мозгу применом минимално инвазивног третмана, јер су у мозгу већ присутна оштећења присутном субарахноидалном хеморагијом и додатна инвазивна оштећења оперативном радом удаљавају пацијента од брзог опоравка и могућег живота без неуролошких дефицита. Тренутно у Европи постоји око двадесетак центара и око 70 лекара који се баве овом проблематиком, а један од тих центара је и у нашем Клиничком центру у Крагујевцу. Поред проблема руптурираних интракранијалних анеуризми, присутан је проблем и неруптурираних анеуризми, које се дијагностикују као случајан налаз применом савремених дијагностичких апарата као што су магнетна резонанца и мултидетекторски скенер. Код оваквих пацијената, код којих постоји ризик самим присуством интракранијалне анеуризме од руптуре, примена минимално-инвазивног третмана ендоваскуларне емболизације, се намеће као алгоритам у решавању овог проблема.

Поред оперативног проблема, који захтева комплексну обуку читавог тима, који се бави овим проблемом, присутни су и други медицински проблеми које треба решити а то су на првом месту спазам крвних судова, појава исхемијских лезија, а код руптурираних анеуризми и евентуално присуство интрацеребралног хематома, хидроцефалуса. Превенција спазма и решавање већ присутног спазма је евидентан проблем којим се баве сви тимови који су укључени у решавање проблема анеуризми и на ту тему је до сада у светској литератури објављен велики број радова. Од ове године је присутан и нови систем за решавање акутног инфаркта мозга у терапијском прозору од 8 сати, који поседује и наш центар, тако да смо се уврстили у мали број европских центара који може и ту компликацију да реши.

**Предмет и опис истраживања,
задачи, методологија, очекивани резултати:**

Предмет нашег истраживања је решавање проблема руптурираних и не руптурираних интракранијалних анеуризми, применом минимално инвазивног третмана, ендоваскуларне емболизације.

У групи пацијената са руптурираном анеуризмом, пратићемо старосну доб, пол, присуство фактора ризика, користићемо клиничку градијацију неуролошког статуса по Ханс-Хесу, затим ћемо селектовати интракранијалне анеуризме по локализацији и величини.



Величину група одређену на основу снаге студије 80% и верификуване α од 0,05. На нивоу таквих захтева, број пацијената у групи случајева треба да буде већи од 36. Број коначних пацијената ће бити двоструко већи, при чему ће они бити мечовани по најважнијим карактеристикама (пол, старосна доб)

Од дијагностичких процедура преоперативно, сваком пацијенту ће бити урађена дигитална субтракциона селективна ангиографија мозга, магнетна резонанца мозга и мултидетектоски ЦТ преглед мозга. На основу добијених дијагностичких резултата и клиничке слике, доносиће се одлука о примени терапијске процедуре.

Праћењем клиничке слике, и на основу досадашњих медицинских сазнања, код сваке руптуриране анеуризме, због превенције спазма, биће апликован нимодипин у дозама које се примењују по светским стандардима. Ендоваскуларна емболизација ће се сходно медицинским постулатима обављати у првих 72 сата, након руптуре.

Од материјала ћемо користити електро-одвојиве платинасте спирале, у највећем броју хидрофилне због њихове карактеристике да квалитетније испуњавају простор анеуризматске шупљине. Код анеуризми са широким вратом из безбедоносних разлога, превенција екструзије спирала, примењиваћемо самоширеће стентове, кроз које ћемо позиционирати спирале у анеуризми.

У случају појаве акутних исхемијских лезија, након оперативног рада, у терапијском прозору од 8 сати применићемо Пенумбра систем за механичку евакуацију тромба из интракранијалних артерија.

Пацијенти ће бити на континуираном неуролошком мониторингу, контролисани на магнетној резонанци по устаљеном временском интервалу, а по потреби и мимо тога.

Праћићемо технички успех процедуре, затим успешност превенције спазма и исхемијских лезија. Код пацијената код којих су се развиле исхемијске лезије, користећи статистичке методе, покушаћемо да докажемо или оповргнемо зависност између величине и локализације исхемијске лезије у односу на локализацију и величину интракранијалне анеуризме. То ћемо учинити тако што ћемо пацијенте на основу исхода (постојање, непостојање исхемијских лезија насталих услед вазоспазма, након САХ-а) поделити у две групе: случајеви-постојање исхемијских лезија и контроле (непостојање исхемијских лезија), а затим применом бинарне логистичке регресије испитати сигнификантност утицаја независних варијабли (величина, локализација, тип, број интракранијалних анеуризми, величина хематома у субарахноидалном простору детектована на ЦТ-у, примена, време примене и доза апликованог нимодипина, пол, старост, индекс телесне масе).

Методолошки ће студија бити дизајнирана као “случај-контрола”.

Очекивани резултати би били резултати компарабилни са до сада објављеним светским резултатима.

Овладавање техником ендоваскуларне емболизације анеуризми применом до сада најсавременијих спирала, микрокатетера и самоширећих стентова.

Научна валоризација нове методе, у решавању проблема интракранијалних анеуризми, применом минимално инвазивног третмана.

Смањен број хоспиталних дана, као и бољи постоперативни ток у односу на класичну примену неурохирушког оперативног третмана.



Нижи проценат како процедуралних, тако и постпроцедуралних компликација, применом ендоваскуларне емболизације, као минимално инвазивни третман у лечењу интракранијалних анеуризми.

Примарна статистичка обрада ће бити рађена методама дескриптивне статистике.

Статистичка обрада: утицај појединих прогностичких фактора на исход лечења ће бити процењивана вредностима odds ratio-добијених из логистичке регресије.

Значај истраживања

Значај истраживања је што ће се у овој студији примењивати потпуно нова метода која се тренутно примењује у веома малом броју европских центара, затим евалуираће се све могуће процедуралне и постпроцедуралне компликације, као и могућности њиховог превенирања као и лечења, применом до сада најновијих сазнања, као и технолошких модалитета, као што су хидрофилне спирале, самоширећи интракранијални стентови, хидрофилни водичи и Пенумбра систем за механичку интракранијалну сепарацију и екстракцију тромба.

Овако свеобухватна студија ће дати допринос даљем развоју и примени нове методе у решавању проблема интракранијалних анеуризми, затим могућој превенцији оперативних и постоперативних компликација, доказати предности примене минимално инвазивног третмана у односу на неурохирушке оперативне процедуре.

Временски оквир

Студија ће се изводити у периоду од наредне две године, односно до децембра 2010.г и обухватиће све пацијенте који су у том временском интервалу збринуте применом ендоваскуларне емболизације, са урађеним контролним прегледима 6 месеци након оперативног третмана.

Литература

1. Asgari S, Doerfler A, Wanke I, Schock B, Forsting M, Stolke D (2002) Complementray management off partially occluded aneurysms by using surgical or endovascular therapy. J Neurosurg 97:843-850
2. Biller J Godersky JC, Adams HP Jr(1988) Menagement of aneurysmal subarachnod hemorrhage. Stroke 19:1300-1305
3. Birchall D, Khangure M, McAuliffe W, Apsmon H, Knuckey N (2001) Endovacular treatment of posterior circulation aneurysms. Br J Neurosurg 15:39-43
4. Bornstein RA, Weir BK, Petruk KC, Disney LB (1987) Neuropsychological function i patients after subarachnoid hemorrhage. Nurosurgery 21:651-654
5. Borsody M, Burke A, Coplin W, Miller-Lotan R, Levy A. Haptoglobin and the development of cerebral artery vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2006 Mar 14;66(5):634-40.



6. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B (1999) Five-year experience in using coil embolisation for ruptured intracranial aneurysms: outcome and incidence of late rebleeding. *J neurosurg* 90:656-663
7. Ciceri EF, Klucznik RP, Grossman RG, Rose JE, Mawad ME (2001) Aneurysms of the posterior cerebral artery: classification and endovascular treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:27-34
8. Cognard C, Pierit L, Boulin A, Weill A, Tovi M, Castainds L, Rey A, Moret J, Toevi M (1997) Intracranial aneurysms: endovascular treatment with mechanical detachable spirals in 60 aneurysms. *Radiology* 202:783-92
9. Condette- Auliac S, Sracard S, Anxionnat R, Schmitt E, Lacour JC, Braun M, Meloneto J, Cordebar A, Yin L, Picard L (2001) Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: interest in diffusion-weighted MR imaging. *Stroke* 32:1818-1824
10. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, Raabe A. Safety of endovascular treatment of intracranial aneurysms with a new, complex shaped Guglielmi detachable coil. *Neuroradiology*. 2007 Sep;49(9):761-6
11. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, Dietrich U, Asgari S, Stolke D, Forsting M (2001) Aneurysmal rupture during embolisation with detachable coils: causes, management, and outcome. *AJNR Am J neuroradiol* 22:1825-1832
12. Dunne VG, Bhattachayya S, Besser M, Rae C, Griffin JL. Metabolites from cerebrospinal fluid in aneurysmal subarachnoid haemorrhage correlate with vasospasm and clinical outcome: a pattern-recognition 1H NMR study. *NMR Biomed*. 2005 Feb;18(1):24-33
13. Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*. 2001 Sep;49(3):593-605
14. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J (2000) Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000277
15. Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, Haley EC Jr., Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Alves WM, Holness RO, Knuckey, et al. (1995) A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery* 37:168-76;discussion 177-8
16. Griewing B, Motsch L, Piek J, Schminke U, Brassel F, Kessler C (1998) Transcranial power mode Doppler duplex sonography of intracranial aneurysms. *J Neuroimaging* 8:155-158
17. Hänggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jun;29(6):1053-60
18. Hhademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW (1998) Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology* 40:755-760
19. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (1999) Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:2268-2271
20. Jager HR, Mansmann U, Hausmann O, Partzsch U, Moseley IF, Taylor EJ (2000) MRA versus digital subtraction angiography in acute subarachnoid haemorrhage: a blinded multireader study of prospectively recruited patients. *Neuroradiology* 42:313-326
21. Kessler IM, Pacheco YG, Lozzi SP, de Araújo AS Jr, Onishi FJ, de Mello PA. Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2005;64 Suppl 1:S1:2-5; discussion S1:5.
22. Kinouchi H, Ogasawara K, Shimizu H, Mizoi K, Yoshimoto T. Prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intraoperative cisternal fibrinolysis using tissue-type plasminogen activator combined with continuous cisternal drainage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004 Nov;44(11):569-75



23. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M (2000) Outcome of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 31:2369-2377
24. Lownie SP, Pelz DM, Fox AJ (2000) Endovascular therapy of a large vertebral artery aneurysm using stent and coils. *Can J Neurol Sci* 27:162-165
25. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PC, van Rooij WJ, Sluzewski M, Tulleken CA, Wijnalda D, Schellens RL, van der Graaf Y, Rinkel GJ (2002) Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J neurol neurosurg psychiatry* 73:591-593
26. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, Blessing R, Alexander MJ, Graffagnino C, Warner DS, Laskowitz DT. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):2024-6.
27. Mayfrank L, Hutter BO, Kohorts Y, Kreitschmann-Andermhr I, Rohde V, Thron A, Gilsbach JM (2001) Influence of intraventricular hemorrhage on outcome after rupture of intracranial aneurysm. *Neurosurg rev* 24:185-191
28. McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Larsen DW, Hieshima GB (1998) Causes and management of aneurysmal hemorrhage occurring during embolisation with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* 89:87-92
29. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360:1267-1274
30. Newell DW, Elliott JP, Eskridge JM, Winn HR (1999) Endovascular therapy of aneurysmal vasospasm. *Crit care clin* 15:685-699,v
31. Polin RS, Hansen CA, German P, Chadduch JB, Kassell NF (1998) Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 42:1256-1264
32. Qureshi AI, Mohannad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, Frankel MR (2000a) Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of literature. *Neurosurgery* 46:282-289
33. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN (2000b) Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures, part II. Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery* 46:1360-1375
34. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Gonzalez G, Yamada K, Schaefer PW, Schwamm LH, Ogilvy CS, Sorensen AG (1999) Diffusion- and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:599-605
35. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE (2000) Hydrocephalus: comparison of clipping and embolisation in aneurysm treatment. *J Neurosurg* 92:991-994
36. Shimoda M, Takeuchi M, Tominga J, Oda S, Kumasaka A, Tsugane R (2001) Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: serial magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 49:1341-1348
37. Stiefel MF, Heuer GG, Abrahams JM, Bloom S, Smith MJ, Maloney-Wilensky E, Grady MS, LeRoux PD. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Oct;101(4):594-9.
38. Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, Newell DW, Zaaroor M, Cohen W. Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006 Aug;59(2):319-25; discussion 319-25.



Руководилац пројекта:

Доц. др Милан Мијаиловић

Главни истраживач:

Доц. др Милан Мијаиловић

Ангажовани истраживачи:

Проф. др Слободан Јанковић

Доц. др Радивоје Николић

Снежана Лукић, научни сарадник

Драгомир Лаудановић, студент