



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта : УЧЕСТАЛОСТ И ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ПЕРИАНЕУРИЗМАЛНОГ ЕДЕМА НАКОН ЕНДОВАСКУЛАРНЕ ЕМБОЛИЗАЦИЈЕ НЕРУПТУРИРАНИХ ИНТРАКРАНИЈАЛНИХ АНЕУРИЗМИ

Кључне речи : перианеуризмални едем, ендоваскуларна емболизација, неруптурирана анеуризма

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Ендоваскуларна емболизација се током последње деценије наметнула као метода избора у збрињавању неруптурираних интракранијалних анеуризма. Неколико година уназад у литератури се пријављује нова компликација након емболизације у виду перианеуризмалног едема.

Циљ нашег пројекта је да кроз праћење пацијента након ендоваскуларне емболизације, МР прегледима, укажемо на учесталост појаве перианеуризмалног едема, његов клинички значај и повезаност са одређеним перипроцедуралним факторима. Као циљ се намеће и евалуација терапијских процедура за превенцију и лечење перианеуризмалног едема.

Наше истраживање ће се ослањати на ретроспективне и проспективно добијене податке о пацијентима у којих је спроведена процедура ендоваскуларне емболизације у периоду од јануара 2008. године до децембра 2015. године у Одељењу Интервентне радиологије КЦ-а Крагујевац. До сада је емболисано 124 неруптурираних интракранијалних анеуризма, а према позитивном тренду очекујемо да у студију буде укључено преко 200. Сем фактора ризика, појава едема биће праћена у зависности од величине и локализације анеуризме, ординирани терапије пре процедуре, врсте употребљеног емболизационог материјала. Динамика јављања едема биће праћена МР прегледима мозга и крвних судова.

Према нашим досадашњим резултатима очекивана учесталост перианеуризмалног едема је преко 30%, а врста употребљеног емболизационог материјала утиче на појаву истог. Примена кортикостероида пре и после процедуре не утиче статистички значајно на појаву едема. За утврђивање повезаности перианеуризмалног едема са наведеним параметрима су кориштени независни т-тест, хи-квадрат тест и бинарна логистичка регресија.

Прегледом доступне литературе до сада није било студије која са сигурношћу може одговорити на битна питања у вези појаве перианеуризмалног едема и његовог клиничког значаја. Овако свеобухватна студија ће дати допринос бољем разумевању и лечењу овог новог



патофизиолошког ентитета, за који сматрамо да је потцењен квантитативно и у смислу озбиљних последица које може имати по пацијента.

Циљ истраживања :

Циљеви нашег истраживања су:

1. Праћење појаве перианеуризмалног едема након процедуре ендоваскуларне емболизације неруптурираних анеуризми, у пацијената са испољеном клиничком сликом и асимптоматских пацијената
2. Праћење могућих других постпроцедуралних компликација, пре свих појаве хидроцефалуса, исхемије и задебљања анеуризмалног зида
3. Испитивање утицаја врсте емболизационог материјала на појаву горе наведених компликација
4. Евалуација других ризико фактора (величина и локализација анеуризме, коморбидитети) који доприносе настанку перианеуризмалног едема
5. Утврђивање времена јављања едема након процедуре емболизације, у циљу правовремене терапије.
6. Утврђивање ефекта кортикостероида у смислу превенције и лечења перианеуризмалног едема

Актуелност истраживања

Интракранијалне анеуризме су увек актуелан проблем, за неурохирурге а уназад десет година и за интервентне неурорадиологе. Процедура ендоваскуларне емболизације се током последње деценије наметнула као метода избора у збрињавању неруптурираних интракранијалних анеуризми, а које се све чешће дијагностикују у ери савремених радиодијагностичких метода. Ендоваскуларна емболизација је већ потврђена као минимално инвазиван и ефикасан третман који може спречити руптуру анеуризме и интракранијално крварење, уз скраћење периода хоспитализације и бржи опоравак пацијента у односу на хируршко лечење. Међутим неколико година уназад се појавила нова компликација након емболизације неруптурираних анеуризми у виду задебљања анеуризмалног зида и перианеуризмалног едема који може довести и до озбиљних последица по пацијента, а који је пријављен кроз неколико случајева у литератури.

Велика стопа рецидивантних анеуризми након емболизације платинијумским спиралама, иако су реруптуре биле ретке, довела је до развоја нове генерације „биоактивних“ хидрофилних спирала, што је унапредило „пакинг“ (оклузионе) ефекте анеуризме и убрзало



обнову интимае. Упоредо са све већом употребом биоактивних спирала доази и до пријаве нежељених ефеката на мождани паренхим, пре свега у виду перианеуризмалног едема. Међутим пријављено је, од стране неколико аутора, да и чисто платинијумске спирале имају утицај на појаву едема, али да вероватно исти није био регистрован у раним годинама развоја нове методе збрињавања интракранијалних анеуризми.

Перианеуризмални едем се сматра релативно ретком и недовољно јасном компликацијом која прати емболизацију интракранијалних анеуризми, али према једној реткој студији, исти се јавља и у око 9% асимptomатских пацијента. Прегледом литературе до сада је описано близу 30 случајева настанка перианеуризмалног едема након емболизације интракранијалне анеуризме, са клиничким испољавањем едема. Из истих литературних података се може закључити да су клиничко испољавање, временски оквир у коме се јавља едем и крајњи исход лечења врло варијабилни. Наведени едем може имати клинички неупадљиве, али и озбиљне последице у зависности од локализације интракранијалне анеуризме. Може се клинички испољити главобољом, летаргијом, менингизмом, епи нападом, лезијом кранијалних нерава, слепилом, конфузијом и оштећењем когнитивних функција, хидроцефалусом, поремећајем стања свести, али и леталним исходом. Клиничко погоршање, за које се сматра да је одговоран перианеуризмални едем, се према литератури може јавити неколико сати, али и два до три месеца након спроведене процедуре.

Механизам којим се развија едем око анеуризме је непознат, али се сматра да његовом развоју доприноси више фактора, међу којима су: интралуминална тромбоза, пулзирање анеуризме, интрамурална хеморагија, инфламација зида и ослобађање цитокина. Неки пацијенти имају добар клинички одговор на терапију кортикостероидима, што говори у прилог инфламаторној етиологији, као и повишен ниво леукоцита и протеина у ликвору, али ипак, клиничко побољшање није увек загарантовано.

Опције лечења перианеуризмалног едема зависе пре свега од клиничке слике, неурорадиолошког налаза и патогенезе. У асимptomатских пацијената се спроводи конзервативно лечење, употребом кортикостероида и друге антиедематозне терапије где је потребно, као и хируршка декомпресија и допунска емболизација ради потпуне оклузије растуће анеуризме.

Већина пацијента у којих се јавља постемболизациони перианеуризмални едем су клинички неупадљиви, асимptomатски или имају неспецифичне симптоме као што су главобоља и слабост, што доводи до тога да се потцењује јављање овог патофизиолошког ентитета. Пацијенти у којих дође до развоја перианеуризмалног едема би требало



контролисати и ради искључења настанка хидроцефалуса, који се јавља у око 5% пацијената и углавном је асимптоматски. Већина пријављених случаја перианеуризмалног едема се јавља у особа старијих од 40 година и након емболизације великих анеуризми, што се приписује инфламаторном одговору који је везан за залечење унутрашњег зида (интима) анеуризме, а инфламаторни процес је пропорционалан величини анеуризме. Међутим појава едема је регистрована и након емболизације малих анеуризми. Из тог разлога је од великог значаја праћење ових пацијената, како би се дошло до утврђеног протокола у циљу збрињавања ове компликације.

Перианеуризмални едем треба надаље разматрати као озбиљну компликацију након емболизације, пре свега великих анеуризми, и помислити на исти као диференцијалну дијагнозу у пацијената са акутним или одложеним неуролошким погоршањем, што је до сада углавном приписивано вазоспазму, исхемији и руптури.

Предмет и опис истраживања:

задачи, методологија, очекивани резултати

Предмет нашег истраживања је утврђивање учесталости појаве перианеуризмалног едема након ендоваскуларне емболизације неруптурираних интракранијалних анеуризми, као и његовог клиничког значаја и терапијских могућности.

Наше истраживање ће се ослањати на ретроспективне и проспективно добијене податке, о пацијентима у којих је спроведена процедура ендоваскуларне емболизације неруптурираних интракранијалних анеуризми у периоду од јануара 2008. године до децембра 2015. године у Одељењу Интервентне радиологије КЦ-а у Крагујевцу. До сада је емболисано 124 неруптурираних интракранијалних анеуризми, а према позитивном тренду очекујемо да у студију буде укључено преко 200 пацијената. За све до сада лечене пацијенте постоји база података која садржи препроцедурални статус пацијента са присутним факторима ризика, као што су: старост, хипертензија, хиперхолестеролемија, пушење. Сем фактора ризика појава перианеуризмалног едема биће праћена у зависности од величине и локализације анеуризме, ординирани терапије пре процедуре емболизације и врсте употребљеног емболизационог материјала. Динамика јављања едема биће праћена МР прегледима мозга и крвних судова.



Први контролни преглед је на магнетној резонанци, 7 дана након емболизације, затим након 30 и 90 дана. Циљ контролних прегледа је верификација појаве едема око анеуризме, утицај присуства фактора ризика, величине анеуризме, локализације анеуризме и структуре емболизационог материјала на појаву перифокалног едема мозга.

Од материјала ћемо користити електролитно-одвојиве платинасте спирале и то: чисто металне, хидрофилне и мешовите. Код анеуризми са широким вратом из безбедоносних разлога, превенција екструзије спирала, примењиваћемо самоширеће стентове, кроз које ћемо позиционирати спирале у анеуризми.

Према ретким студијама појава едема је присутна у 9-30% асимптоматских пацијената, а према нашим досадашњим резултатима тај проценат је ближи наведеној горњој вредности. Пол и појава едема вероватно нису повезани, али постоји јасна корелација са запремином анеуризме, старошћу пацијента, пушењем, дијабетесом, хипертензијом и хиперхолестеролемијом. Према нашим досадашњим резултатима врста којла утиче на појаву перианеуризмалног едема, који се чешће јавља при употреби биоактивних којлова, што је и у сагласности са доступном литературом. Примена кортикостероида пре и после процедуре емболизације, што је тема расправе бројних аутора, према нашим прелиминарним резултатима не утиче статистички значајно на појаву едема.

До сада су у литератури углавном приказивани пацијенти са испољеном клиничком сликом услед настанка перианеуризмалног едема, али до сада спроведене ретке студије указују да се перианеуризмални едем јавља и у асимптоматских пацијената и пацијента са блажим неспецифичним симптомима, те сматрамо да су његова учесталост и клинички значај потцењени. То показује и учесталост перианеуризмалног едема у нашем досадашњем истраживању које износи преко 30%. Наши резултати су у делимичној корелацији са до сада објављеним резултатима. Постоји слагање наших резултата са литературним подацима у погледу фактора ризика за настанак перианеуризмалног едема, укључујући и врсту примењених којлова. Ефекат кортикостероида на настанак едема је тема за даљу дискусију, што потврђује и наше досадашње истраживање.

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

Методолошки ће студија бити дизајнирана као „случај-контрола“, уз коришћење ретроспективно и проспективно добијених података. Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма СПСС верзија 18.



Статистичка обрада: Примарна статистичка обрада ће бити рађена методама дескриптивне статистике. Утицај појединих прогностичких фактора на појаву перианеуризмалног едема ће бити процењивана вредностима одне разлика добијених из логистичке регресије.

Наша нулта хипотеза је да врста емболизационог материјала и величина анеуризме не утичу на појаву анеуризмалног едема.

Величину узорка група одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80% вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима посматраних варијабли од 20% (за категоријска обележја), при чему је учесталост одређене вредности категоријске варијабле у контролној групи 20%. Уз такве параметре, потребно је укупно 141 пацијент у обе групе. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева, постоји још два пацијента који су контроле).

Значај истраживања

Прегледом доступне литературе до сада није било студије која са сигурношћу може одговорити на питања о учесталости појаве перианеуризмалног едема, које је време његовог јављања након процедуре и његовом клиничком значају. Такође утицај емболизационог материјала, примене кортикостероида и других фактора на развој едема је недовољно испитан. До сада су углавном пријављивани спорадични случајеви (око 30) са тежим клиничким манифестацијама, а изостало је адекватно праћење пацијената са неспецифичним тегобама и асимптоматских пацијента. Овако свеобухватна студија ће дати допринос бољем разумевању и лечењу овог новог патофизиолошког ентитета, за који сматрамо да је потцењен квантитативно и у смислу озбиљних последица које може имати по пацијента.

Временски оквир

Студија ће се изводити у периоду од наредне две и по године, односно до децембра 2015. године, а обухватиће и ретроспективно пацијенте у којих је ендоваскуларном емболизацијом збринута неруптурирана интракранијална анеуризма у периоду од 2008. године до данас.



Литература

1. But Did You Use HydroCoil? Perianeurysmal Edema and Hydrocephalus with Bare Platinum Coils; J.B. Whitea, H.J. Cloftb, D.F. Kallmesb; AJNR February 2008 29: 299-300
2. Symptomatic Perianeurysmal Edema Following Bare Platinum Embolization of a Small Unruptured Cerebral Aneurysm; I. Cravena, U.J. Patelb, A. Gibsonc and S.C. Coleya; AJNR 2009 30: 1998-2000
3. Development of cranial nerve palsy shortly after endosaccular embolization for asymptomatic cerebral aneurysm: report of two cases and literature review; Kazuhiko Nishino, Yasushi Ito, Hitoshi Hasegawa, Junsuke Shimbo, Bumpei Kikuchi, Yukihiko Fujii; Acta Neurochirurgica, April 2009, Volume 151, Issue 4, pp 379-383
4. Postembolization perianeurysmal edema as a cause of uncinete seizures; José E. Cohen, Eyal Itshayek, Moshe Attia, Samuel Moscovici; Journal of Clinical Neuroscience, Volume 19, Issue 3, 2012, 474-476
5. L. Vu Dang, M. Aggour, A. Thiriaux et al.; Post-embolization perianeurysmal edema revealed by temporal lobe epilepsy in a case of unruptured internal carotid artery aneurysm treated with bare platinum coils; J Neuroradiol, 36 (2009), pp. 298-300
6. N.F. Fanning, R.A. Willinsky, K.G. ter Brugge; Wall enhancement, edema, and hydrocephalus after endovascular coil occlusion of intradural cerebral aneurysms; J Neurosurg, 108 (2008), pp. 1074-1086
7. M. Attia, J.E. Cohen, O.M. Shapira et al.; Visual failure and recovery after thrombosis of a giant carotid ophthalmic aneurysm following vascular bypass and carotid artery ligation; J Clin Neurosci, 18 (2011), pp. 152-154
8. R. Blanc, A. Weill, M. Piotin et al.; Delayed stroke secondary to increasing mass effect after endovascular treatment of a giant aneurysm by parent vessel occlusion; AJNR Am J Neuroradiol, 22 (2001), pp. 1841-1843
9. N. Horie, N. Kitagawa, M. Morikawa et al.; Progressive perianeurysmal edema induced after endovascular coil embolization. Report of three cases and review of the literature; J Neurosurg, 106 (2007), pp. 916-920