

Samenvatting en discussie (voor niet-medici)

Een carotis endarteriëctomie (=CEA) is een operatie aan de voorste halsslagader, waarbij een ernstige carotisstenose (=vernauwing in deze halsslagader) wordt opgeheven. Deze voorste halsslagader (=arteria carotis) loopt zowel aan de linker- en rechterzijde in de hals en voorziet de linker en rechter hersenhelft van bloed. Aan de achterzijde van de hals bevinden zich ook 2 slagaders (=arteria vertebralia) die de hersenen van bloed voorzien, doch deze zijn kleiner van kaliber en zijn over het algemeen minder belangrijk. Wel staan de voorste en achterste slagaders met elkaar in verbinding in de hersenen via de zogenaamde cirkel van Willis en bij een vernauwing of afsluiting van een van de voorste halsslagaders kunnen deze achterste slagaders wel belangrijk worden en zorgen dat de hersenen toch voldoende bloed krijgen. In deze samenvatting zal het alleen over de beide voorste halsslagader gaan.

Door een ernstige vernauwing in de voorste halsslagader kunnen er deeltjes (bijv kleine stolsels) uit deze vernauwing losschieten en meegevoerd worden naar de hersenen waar ze vaatafsluitingen geven in de kleinere bloedvaten van de hersenen met als gevolg neurologische uitvalverschijnselen (bijvoorbeeld een verlamming, gevoels- spraak- en visusstoornissen). In vaktermen wordt gesproken van een herseninfarct (=hersenberoerte) of onbloedig cerebrovasculair accident (=CVA).

De neurologische uitvalverschijnselen, die optreden kunnen blijvend zijn, maar ook (deels) herstellen. Hoewel in de meeste gevallen (>90%) het losschieten van deeltjes uit de vernauwing, de oorzaak van de neurologische uitvalverschijnselen zijn (zgn embolische oorzaak), kan in een enkel geval (<10%) een verminderde doorbloeding door de vernauwing in de halsslagader de oorzaak van het herseninfarct zijn (zgn hemodynamische oorzaak). De vaatvoorziening van de hersenen blijkt echter ruim te zijn aangelegd en over extra reserves te beschikken, waardoor een verminderde doorbloeding tot een bepaalde ondergrens gemakkelijk opgevangen en gecompenseerd kan worden.

De reden dat een operatie aan de voorste halsslagader wordt uitgevoerd, is om te voorkomen dat iemand neurologische uitvalverschijnselen krijgt en met name een hersenberoerte met blijvende uitvalverschijnselen. Tot op heden bepaald met name de ernst van de vernauwing en het optreden van klachten of iemand wel of niet geopereerd wordt.

Wanneer een patiënt reeds voorbijgaande of blijvende neurologische uitvalverschijnselen ten gevolge van de vernauwing in de halsslagader heeft gehad, spreken we van een symptomatische vernauwing van de halsslagader. Heeft een patiënt nog geen klachten ervaren dan spreken we van een asymptomatische vernauwing en deze worden dan ook bij toeval ontdekt. In het geval van een symptomatische vernauwing, is de kans op een nieuwe hersenberoerte een stuk groter dan bij een iemand met een asymptomatische vernauwing.

Iemand met een symptomatische vernauwing heeft derhalve meer baat bij een operatie dan iemand met een asymptomatische vernauwing.

Ook een operatie heeft echter risico's en door de operatie kan bijvoorbeeld een hersenberoerte ontstaan. Het spreekt voor zich dat het voordeel van de operatie (voorkomen van een hersenberoerte) op termijn groter moet zijn dan het risico van de operatie (krijgen van een hersenberoerte of overlijden).

Belangrijke vragen zijn dus wat is de kans op een hersenberoerte bij een bepaalde vernauwing, wat is de kans op een hersenberoerte bij een symptomatische maar ook bij een asymptomatische vernauwing en wat is de kans op een hersenberoerte na een operatie ?

Uit verschillende onderzoeken bij ruim 6000 patiënten met symptomatische vernauwingen van de halsslagader in verschillende gradaties, blijkt dat het 5-jaars risico op een blijvende hersenberoerte of overlijden voor patiënten met een vernauwing tussen de 70 tot 99% zónder operatie 31% is, en na een operatie 16% (inclusief 6% operatie-risico). Kortom het risico wordt door de operatie verlaagd met 15%. Met andere woorden; om één blijvende hersenberoerte of overlijden te vóórkomen moeten er 7 patiënten geopereerd worden ($100\% / 15\% = 7$) en dit wordt number to treat genoemd (NNT).

Ter illustratie; in Nederland worden ongeveer 1400 operaties aan de halsslagader per jaar verricht. Er vanuit gaande dat het in alle gevallen een symptomatische vernauwing van meer dan 70% was, dan daalt het aantal hersenberoertes en/of overlijden door een operatie van 434 ($1400 \times 31\%$) naar 224 ($1400 \times 16\%$) patiënten. Hoewel er ook 84 blijvende hersenberoertes en/of overlijden zijn veroorzaakt door de operatie ($1400 \times 6\%$) is de netto winst van de operatie dat er ruim 200 blijvende hersenberoertes en/of overlijden zijn vóórkomen door de operatie.

Zoals eerder gezegd is het voordeel van het opereren van een asymptomatische vernauwing minder groot. Onderzoeken bij ruim 4700 patiënten tonen aan dat bij een meer dan 60% vernauwing het risico op een blijvende hersenberoerte na 5 jaar 11,8% is en na een operatie 6,4%. Kortom het risico wordt door de operatie verlaagd met 5,4% ofwel er moeten 20 operaties plaatsvinden om 1 hersenberoerte te voorkomen.

Inmiddels blijkt niet alleen de ernst van de vernauwing en het wel of niet hebben van symptomen een rol te spelen in het risico op een hersenberoerte, maar er zijn meerdere factoren van invloed, niet alleen patiënt-, maar ook chirurgisch gerelateerd.

Tegenwoordig is online (www.stroke.ox.ac.uk) een risicomodel beschikbaar, waarin op basis van de volgende 6 variabelen; ernst van vernauwing, geslacht, leeftijd, tijdsduur tussen symptomen en operatie, aard van de symptomen en aard van de stenose, een individuele risico-inschatting op een nieuwe hersenberoerte kan worden gemaakt.

Daarnaast moet voor een optimaal resultaat moet het chirurgisch risico van een operatie zo laag mogelijk zijn, aangezien het voordeel van een operatie daalt als het operatierisico toeneemt. De resultaten van de operatie moeten derhalve geregistreerd worden om de procedure te rechtvaardigen en om mogelijk chirurgische risicofactoren te detecteren. Dit betekent dat ook (vaat)chirurgen in opleiding die zich bekwamen in chirurgie van de halsslagader en nog nauwelijks ervaring hebben met deze operatie, vergelijkbare resultaten moeten hebben als de gestelde richtlijnen. Onze eigen resultaten worden beschreven in dit

proefschrift en laten zien dat (vaat) chirurgen in opleiding vergelijkbare resultaten halen als reeds erkende vaatchirurgen.

Er blijft desondanks een groep patiënten bestaan, die wel geopereerd wordt, maar die nooit een (nieuwe) hersenberoerte krijgt met of zonder operatie.

Het is derhalve wenselijk om te onderzoeken of er groepen patiënten bestaan, met name bij patiënten zonder klachten, die een meer verhoogd risico hebben op een hersenberoerte en dus meer baat hebben bij een operatie. Nieuwe onderzoekstechnieken en inzichten in de pathofysiologie van vernauwingen van de halsslagader en hersendoorbloeding en hersenstofwisseling kunnen mogelijk een rol spelen in een nog betere selectie van patiënten voor een operatie.

Een van deze onderzoekstechnieken is de positron emissie tomografie (PET). Met PET kan o.a. de hersendoorbloeding en -stofwisseling gemeten worden. Met gebruikmaking van radio-actief gelabeld zuurstof, welke wordt ingebouwd in water, zuurstof en koolmonoxide kunnen verschillende parameters van de hersendoorbloeding en -stofwisseling bepaald worden. Er zijn verschillende toedieningsvormen van radio-actief gelabeld zuurstof, bijv continue toediening totdat een bepaald evenwicht is ontstaan, maar er bestaat ook de zogenaamde bolustechniek, waarbij in korte tijd een hoeveelheid wordt ingeademd of via het infuus wordt toegediend. Deze laatste techniek hebben wij gebruikt waarbij onder andere de volgende PET gegevens zijn onderzocht;

- CBF = cerebrale blood flow = maat van hersenbloeddoorstroming.
- CBV = cerebral blood volume = hoeveelheid bloed aanwezig in de hersenen; bij daling van het bloed-aanbod zullen de hersenen dit compenseren door de weerstand te verlagen zodat er meer bloed in kan stromen en de CBV zal dus toenemen.
- CPP = cerebral perfusion pressure = maat voor bloed-aanbod aan de hersenen; wordt in principe constant gehouden, kan echter in bepaalde omstandigheden (verlaagde bloeddruk of verhoogde hersendruk) dalen; wordt berekend door de CBF te delen door de CBV.
- MVTT = mean vascular transit time = doorlooptijd van het bloed in de hersenen; wanneer er vermindering van het bloed-aanbod is, compenseren de hersenen dit door het bloed langer in de hersenen te houden, zodat het bloed een langere contacttijd met het hersenweefsel heeft waardoor een langere uitwisseling van voedings- en afvalstoffen mogelijk is. Is het omgekeerde van de CPP en wordt dus berekend door CBV te delen door CBF. Als de CPP afneemt, neemt de MVTT derhalve toe.
- OEF = oxygen extraction fraction = maat voor percentage zuurstof wat wordt onttrokken uit het bloed in de hersenen; als de doorstroming minder wordt zullen de hersenen dit compenseren door méér zuurstof uit het bloed te onttrekken en de OEF zal dus stijgen.
- CMRO₂ = cerebral metabolic rate of oxygen = hoeveelheid zuurstof wat door de hersenen verbruikt wordt.

In dit proefschrift worden onder andere de eerste ervaringen met de bolustechniek bij patiënten met een symptomatische vernauwing van de halsslagader beschreven en worden de

PET bevindingen, vergeleken met andere neurologische onderzoekstechnieken die gebruikt worden bij patiënten met afwijkingen van de halsslagader.

Hoofdstuk 2 geeft allereerst een literatuuroverzicht betreffende het natuurlijk beloop van de asymptomatische vernauwing aan de halsslagader en welke factoren een rol spelen in een conservatieve danwel operatieve behandeling. Tevens worden suggesties gedaan hoe de operatie-indicatie in de toekomst verbeterd kan worden. De belangrijkste conclusies zijn;

- Het aantal patiënten met een asymptomatische vernauwing, dat geopereerd moet worden om 1 hersenberoerte te voorkomen na 5 jaar bedraagt 20 patiënten.
- Ongeveer 1 tot 2% van de bevolking heeft een asymptomatische vernauwing aan de halsslagader.
- Het risico op een hersenberoerte bij een asymptomatische vernauwing van de halsslagader groter dan 80% is 1 tot 5% per jaar.
- Screeningsprogramma's naar asymptomatische vernauwingen van de halsslagader zijn niet zinvol.
- Er is geen overeenstemming over de rol van progressie van de vernauwing, de aanwezigheid van 'stille' herseninfarcten bij beeldvormende diagnostiek en/of afwijkingen in de halsslagader aan de andere zijde, ter bepaling van wel of niet een operatie.
- Het risico op overlijden door een hartziekte lijkt groter dan het risico op een hersenberoerte.
- Onderzoek naar de samenstelling en vorm van de vernauwing en de hersendoorbloeding en/of stofwisseling kunnen mogelijk de patiënten selectie voor een operatie verbeteren, maar vooralsnog is dit niet aangetoond.

Het voordeel van het opereren van een asymptomatische vernauwing is op het ogenblik klein en gebaseerd op de ernst van de vernauwing. Verscherping van de operatie-indicatie is nodig door een subgroep van patiënten te identificeren met een extra verhoogde kans op een hersenberoerte in de toekomst, maar op dit moment zijn er nog geen andere prognostische factoren.

In hoofdstuk 3 wordt de samenhang tussen TCD en PET metingen beschreven bij 9 patiënten met een symptomatische vernauwing van de halsslagader voor en na een operatie aan de geopereerde en niet-geopereerde zijde. Met TCD kan de stroomsnelheid van het bloed in de verschillende bloedvaten van de hersenen gemeten worden en met PET kan de CBF in de verschillende hersengebieden gemeten worden. Hoewel snelheid (cm/sec) niet hetzelfde is als doorstroming (cm³/sec), wordt over het algemeen de stroomsnelheid van het bloed gemeten met TCD, gezien als een maat van doorstroming van de hersenen, doordat verondersteld wordt dat de diameter van de grotere bloedvaten nauwelijks veranderd. Met PET kan deze veronderstelling getoetst worden. De stroomsnelheid, gemeten met TCD, in de linker en rechter middelste hersenslagader werd derhalve vergeleken met de CBF, gemeten met PET. De PET metingen werden verricht in driedimensionale gebieden overeenkomend met het verzorgingsgebied van de desbetreffende linker en rechter middelste hersenslagader. Alle TCD en PET studies werden op de dag vóór en ná de operatie verricht.

Ná de operatie waren de stroomsnelheden en CBF in belangrijke mate toegenomen aan de geopereerde en níet-geopereerde zijde. De stroomsnelheid bleek goed samen te hangen met de CBF. Dit gold zowel voor de geopereerde als níet-geopereerde zijde en zowel vóór als ná de operatie (hoewel vóór de operatie de samenhang beter was).

Geen samenhang werd gevonden tussen de zogenaamde CO₂ reactiviteit en 2 andere PET metingen namelijk CBV en MVTT. Deze CO₂ reactiviteit (ook met TCD bepaald) is een maat voor het reserve-vermogen van de hersenen om de doorbloeding te laten toenemen. Wanneer deze maximale reservecapaciteit bereikt is zal de CO₂ reactiviteit van de hersenen ontbreken. PET metingen zouden dan een toename van het bloedvolume in de hersenen moeten kunnen aan tonen (=CBV) of een langere aanwezigheid van het bloed in de hersenen (=MVTT), doch deze samenhang kon niet worden aangetoond.

Hoewel het aantal patiënten gering is en er een anatomische variatie van het verzorgingsgebieden van de middelste hersenslagader bestaat, is het een van de weinige studies die de veronderstelling bevestigt dat de stroomsnelheid een maat is voor de hersendoorbloeding in patiënten met een symptomatische vernauwing.

In hoofdstuk 4 wordt onderzocht of PET gegevens, verkregen 1 dag voor de operatie, een samenhang vertonen met de neurologische bewakingsmethoden die tijdens een operatie worden gebruikt. Tijdens de operatie onder algehele anaesthesie dient de doorbloeding van de hersenen, gedurende het tijdelijk afklemmen van de voorste halsslagader, bewaakt te worden. Dit kan worden gedaan door het meten van de stompdruk tijdens proefafklemming en/of door EEG en/of TCD bewaking. Wanneer er aanwijzingen zijn voor een te lage doorbloeding van de hersenen, dient een shunt ingebracht te worden. Geen van deze bewakingstechnieken zijn echter 100% betrouwbaar en de vraag is of er preoperatieve technieken beschikbaar zijn die van te voren kunnen voorspellen of er shunt gebruik dient te worden tijdens afklemming van de voorste halsslagader.

In 10 patiënten werden de preoperatieve PET gegevens (CBF, CBV, CPP, MVTT, OEF, en CMRO₂) vergeleken met de peroperatieve absolute stompdruk, de gemiddelde stompdruk, EEG en/of TCD afwijkingen en shunt-gebruik.

Geen belangrijke samenhang kon worden aangetoond tussen de PET bevindingen en de peroperatieve neurologische bewakingsmethoden. Preoperatief PET onderzoek lijkt derhalve niet het shuntgebruik tijdens een operatie te kunnen voorspellen.

In hoofdstuk 5 worden de veranderingen in CBF, CBV en MVTT, na een operatie aan de halsslagader, in de verzorgingsgebieden van de voorste, middelste en achterste hersenslagaderen beschreven, zowel aan de geopereerde als níet-geopereerde zijde. In alle uitstroomgebieden, zowel aan de geopereerde als níet-geopereerde zijde, bleek de absolute CBF waarde, ná de operatie aanzienlijk verbeterd te zijn en onderling bestond er geen verschil tussen de geopereerde en niet-geopereerde zijde. De CBV was onveranderd en de MVTT was na de operatie alleen verlaagd in het verzorgingsgebied van de middelste hersenslagader aan de geopereerde zijde. De relatieve verhoudingen van de CBF, CBV en MVTT tussen de geopereerde en niet-geopereerde zijde was onveranderd, alleen de CBF in het

verzorgingsgebied van de middelste hersenslagader aan de geopereerde zijde was relatief méér toegenomen. Kortom alle verzorgingsgebieden van de hersenen hebben een betere bloeddorstrooming op de 1^e dag na een operatie. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met andere onderzoekstechnieken die het effect van een operatie op doorstroming van de hersenen hebben onderzocht. Het is echter de vraag of het beoogde effect blijvend is, aangezien er aanwijzingen zijn dat na verloop van tijd een aanpassing van de CBF optreedt.

In hoofdstuk 6 wordt een overzicht wordt gegeven van PET studies in de literatuur, die gedaan zijn bij patiënten met vernauwingen en/of afsluitingen van de halsslagader. Over het algemeen wordt een afname van de CBF, CMRO₂, en CPP en een toename van de CBV, MVTT en OEF gevonden bij patiënten met een vernauwing en/of afsluiting van de halsslagader. Er bestaat echter een enorme variatie in de gevonden waarden en veranderingen zijn niet altijd significant en lijken duidelijker bij afsluitingen van de halsslagader dan bij vernauwingen. Het risico op een nieuwe hersenberoerte bij patiënten met een verhoogde zuurstofextractie lijkt 4 tot 8x hoger vergeleken met patiënten met een normale zuurstofextractie. Na operatie (carotis-endarteriëctomie of een omleiding van buiten naar binnen de hersenen) tonen de meeste onderzoeken een verbetering van de doorbloeding en stofwisseling aan. Echter geen enkel onderzoek heeft nog kunnen aantonen dat het risico op een nieuwe hersenberoerte in de toekomst afneemt door zo een operatie. Voorlopig zijn routinematige PET studies naar de hersendoorbloeding en –stofwisseling bij patiënten met vernauwingen en/of afsluitingen van de halsslagader niet zinvol zijn om te bepalen of iemand geopereerd moet worden.

De verwachting is dat in de toekomst PET toch een rol spelen kan spelen in het verbeteren van de operatie-indicatie bij patiënten met een vernauwing van de halsslagader.

Allereerst zullen PET onderzoeken meer beperkt moeten worden tot een subgroep van patiënten met verdenking op verminderde hersendoorbloeding, bijvoorbeeld bij dubbelzijdige afwijkingen in de halsslagader of bij patiënten die aanwijzingen hebben op afwijkende vaatverbindingen in de hersenen.

Ten tweede kan PET een rol spelen om de aard van de vernauwing zelf te onderzoeken. Het lijkt erop dat vernauwingen met een hoog risico op losschieten van propjes of stolsels gekenmerkt worden door een verhoogde ontstekingsreactie wat met PET zichtbaar gemaakt kan worden. Hierbij worden andere radio-actief gelabelde stoffen gebruikt dan zuurstof. Daarnaast zijn er zogenaamde ‘afbraakstofjes’ in de vernauwing actief die met PET aangetoond kunnen worden.

Kortom PET heeft zeker mogelijkheden in het selecteren van patiënten voor een operatie aan de halsslagader, die een verhoogde kans hebben op een hersenberoerte in de toekomst, maar moet nog in onderzoeken bewezen worden.