



# Nederlandse samenvatting



# NEDERLANDSE SAMENVATTING

Ongeveer 20% van alle patiënten die een hartkatheterisatie (CAG) ondergaan wegens pijn op de borst, hebben normale kransslagaderen. Wanneer er bij deze patiënten ook tekenen zijn van zuurstoftekort van de hartspier, zoals een positieve inspanningstest of een positieve hartscan, wordt gesproken van cardiaal syndroom X (CSX).

Hoewel de prognose van deze patiënten goed is, beperken de heftige recidiverende thoracale pijnklachten het dagelijkse leven van deze patiënten. Dit leidt tot herhaalde ziekenhuisopnamen, arbeidsongeschiktheid en een grote psychische belasting.

## Hoofdstuk 1

Hoofdstuk 1 is de introductie van dit proefschrift en geeft een samenvatting van de mogelijke oorzaken van cardiaal syndroom X. Enerzijds zou een grotere gevoeligheid voor pijn, het zogenaamde "hypersensitieve hart", een rol kunnen spelen. Anderzijds worden aanwijzingen gevonden voor zuurstof tekort van de hartspier (myocard), veroorzaakt door het niet goed functioneren van de kleinste bloedvaten (haarvaten), coronaire microvasculaire dysfunctie genoemd.

In de introductie wordt eveneens de controversie rondom de diagnose CSX beschreven. In de literatuur zijn er verscheidene criteria voor het stellen van de diagnose CSX. Dit leidt tot heterogene studiegroepen. Daarnaast is het belangrijk te realiseren dat geen enkele niet-invasieve stresstest perfect is.

Tenslotte wordt er ingegaan op interraciale en sekseverschillen.

## Hoofdstuk 2

Er zijn geen exacte cijfers bekend over hoe vaak syndroom X voorkomt. Daartoe hebben we retrospectief onderzocht hoeveel patiënten we gedurende 1 jaar tegenkwamen in een groot perifeer ziekenhuis in Nederland. Voorts bespreken we middels een gestandaardiseerde zoekstrategie de verschillende gehanteerde CSX definities in de literatuur (periode 2003-2008). We identificeerden uiteindelijk 57 artikelen (totaal aantal patiënten: n=2375), die de basis vormden voor dit review. Deze 57 studies toonden veel variatie in de gehanteerde criteria voor de diagnose CSX: 9 verschillende inclusiecriteria en 43 verschillende exclusie criteria. Afhankelijk van de gehanteerde definitie vonden we een incidentie variërend van 3% tot 11% van alle CAG patiënten. Gezien het grote effect van de verschillende definities op de incidentie van CSX, blijkt dat er een noodzaak is aan een uniforme definitiestelling voor cardiaal syndroom X. Daarnaast vonden wij in het review dat slechts een kleine meerderheid van de CSX patiënten vrouw is. CSX lijkt dus geen typische vrouwenziekte te zijn, wat vaak wordt beweerd in studieboeken en overviews.

### Hoofdstuk 3

Hoofdstuk 3 beschrijft een ziekte geschiedenis van een patiënt met coronaire spasmen. Veel van deze patiënten hebben last van hardnekkige pijn op de borst, ondanks optimale medische behandeling. Enkele studies hebben gesuggereerd dat patiënten met coronaire spasmen een verstoring in de endotheliale functie van de kransslagaderen hebben. We hebben deze patiënt 16 weken met de endotheline-receptor antagonist bosentan behandeld. Positron emissie tomografie (PET) met gebruik van radioactieve tracers zoals zuurstof-15-gelabeld water maakt het mogelijk myocardperfusie te meten in absolute zin. Het effect van de bosentan behandeling hebben wij middels PET gemeten. Direct vóór de aanvang van behandeling met bosentan maten wij een verminderde doorbloeding na farmacologische stress in 6 van 13 segmenten in het hart. De herhaalde PET meting na 16 weken bosentan behandeling toonde een volledig genormaliseerd perfusie na stress. Bovendien vertelde patiënt minder frequent en minder ernstig pijn op de borst klachten te ondervinden tijdens de bosentan therapie. Deze resultaten zouden kunnen wijzen op een rol van endotheline-receptor antagonisten bij patiënten met coronaire vasospasmen.

### Hoofdstuk 4

Het zuurstoftekort van de hartspeer in CSX patiënten zou o.a. veroorzaakt kunnen worden door mentale stress zoals angst. We hebben in dit hoofdstuk het mogelijke verband tussen angst en ischemie in CSX patiënten onderzocht. De patiënten werden gescreend op angst middels de gevalideerde State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Daarnaast ondergingen alle patiënten een myocardperfusiescan. Patiënten met een lage angstdispositie hadden aanzienlijk minder zuurstoftekort op de hartscan, dan patiënten met een hoge angstdispositie ( $1,8 \pm 1,9$  versus  $3,5 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ). De aanleg om angstig te zijn is een risicofactor voor de uitgebreidheid van het zuurstoftekort van de hartspeer bij CSX patiënten.

Deze bevindingen suggereren dat angst-geïnduceerde ischemie kan optreden bij CSX patiënten.

### Hoofdstuk 5

Hoofdstuk 5 beschrijft een cardiale MRI (CMR) studie welke de hartspeer van patiënten met CSX in meer detail bestudeert. Algemeen wordt gedacht dat de binnenste helft van de hartspeer ('subendocardiale deel') eerder een zuurstoftekort heeft in vergelijking met de buitenste helft ('subepicardiale deel') van het hart. Cardiale MRI maakt het mogelijk deze twee delen te bestuderen. De hypothese was dat CSX veroorzaakt zou worden door verminderde perfusie in de binnenzijde van de hartspeer na stress, zoals beschreven in één eerdere CMR studie.

Middels CMR werd de myocard perfusie index (MPI) zowel in rust als in stress (adenosine) gemeten, alsmede de index voor myocard perfusie reserve (MPRI), in zowel de subendocardiale als subepicardiale laag van het hart.

Er was een goede en gelijkwaardige perfusie toename in stress in onze studie populatie in zowel het subendocard als in het subepicardium.

We vonden geen bewijs voor subendocardiale hypoperfusie bij patiënten met het syndroom X.

## Hoofdstuk 6

In hoofdstuk 6 wordt de correlatie tussen CMR en myocardscan Single Photon Emission Computed Tomografie (SPECT) onderzocht in CSX patiënten.

In dit onderzoek wordt specifieker naar de regionale doorbloeding gekeken. Bij de eerdere studie werd gekeken naar de globale doorbloeding van de subendocardiale en subepicardiale laag. Hierbij wordt geen rekening gehouden met potentiële regionale verschillen in doorbloeding. Gezien het feit dat drie verschillende kransslagaderen de doorbloeding van de linker harthelft verzorgen is een regionale analyse van belang. De linker zijde van het hart wordt hierbij onderverdeeld in 19 segmenten, volgens de richtlijnen van American Heart Association.

De hypothese was dat de ischemie in CSX heel focaal in kleine gebieden verspreid in het hart optreedt. Zowel de CMR als de SPECT scans toonden in ongeveer 10% van alle segmenten ischemie. Echter de locatie van de ischemie kwam in beide onderzoeken niet met elkaar overeen. Deze mismatch zou kunnen worden veroorzaakt door voorbijgaande focale ischemie. De microvasculaire dysfunctie is dan blijkbaar niet gerelateerd aan een vaste kransslagader, maar kan wisselen. Natuurlijk kunnen onze bevindingen ook vals-positief voor ischemie zijn, inherent aan elke niet-invasieve beeldvormende test. Echter de 'gouden standaard' hartkatheterisatie (CAG) brengt alleen de epicardiale kransslagaderen in beeld. Onderzoeken waarbij de doorbloeding van de hartspier wordt bestudeerd (bijv. met SPECT of MRI) kunnen beïnvloed worden door afwijkingen in de kransslagaderen (zichtbaar te maken met de CAG) maar ook door afwijkingen in de kleine vaten (zogenaamde microvasculaire dysfunctie). De CAG kan microvasculaire dysfunctie niet detecteren, zodat de CAG slechts ten dele geldt als een gouden standaard voor onderzoeken die de hartspier doorbloeding meten.

## Hoofdstuk 7

Positron emissie tomografie (PET) met gebruik van zuurstof-15-gelabeld water is momenteel de gouden standaard voor het meten van transmurale myocard perfusie in absolute zin. Ischemie begint meestal aan de binnenzijde van het hart (subendocard). Het is dus belangrijk om een techniek te ontwikkelen welke de absolute perfusie in het subendocard kan meten. Er zijn in de literatuur enkele studies bekend welke subendocardiaal en subepicardiale perfusie metingen middels PET hebben verricht,

echter perfusiemetingen in normale controle personen ontbreken. Hoofdstuk 7 beschrijft de zuurstof-15-gelabeld water PET studie, welke de subendocardiale en de subepicardiale perfusie meet in 27 gezonde proefpersonen. In rust was de perfusie  $1,46 \pm 0,49$  in de subendocard, en  $1,14 \pm 0,342 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  in het subepicardium ( $p < 0,001$ ). Tijdens stress neemt de perfusie in het subepicard meer toe vergeleken met het subendocard. Zuurstof-15-gelabeld water PET maakt perfusie metingen met onderscheid tussen de subendocardium en subepicardium mogelijk in het normale menselijke hart. Deze PET-techniek kan in de toekomst nuttig zijn in de diagnostiek van patiënten verdacht voor zowel primaire (CSX) als secundaire microvasculaire dysfunctie.

## Hoofdstuk 8

Hoofdstuk 8 bespreekt de prognose van patiënten met CSX. In studieboeken en in overviews wordt gesteld dat de prognose van CSX goed is. Echter recentelijk rapporteerde een studie een negatieve uitkomst voor vrouwen met angina pectoris en normale kransslagaders. In dit review wordt de prognose beschreven. Zestien studies (totaal 1694 patiënten) voldeden aan de inclusie criteria. De kans op een major cardiac event zoals een myocard infarct, dood door hart-en vaatziekte of noodzaak tot revascularisatie voor CSX patiënten is 1,5% per 5 jaar. Dit zou kunnen betekenen dat CSX patiënten zelfs een betere prognose hebben in vergelijking met de algemene bevolking. De angina pectoris blijft echter in 55% van alle patiënten bestaan. Hoewel de prognose van deze patiënten dus goed is, beperken de heftige recidiverende thoracale pijnklachten het dagelijks leven van deze patiënten.

## TOEKOMST PERSPECTIEVEN

Voor de evaluatie van de kransslagaders is de hartkatheterisatie essentieel. Aangezien patiënten met CSX normale kransslagaders hebben, is de hartkatheterisatie ook noodzakelijk om de diagnose CSX te stellen. Er wordt veel onderzoek verricht naar niet-invasieve technieken die belangrijke epicardiale stenosen kunnen uitsluiten en idealiter tegelijkertijd microvasculaire dysfunctie kunnen opsporen.

Niet-invasieve cardiale beeldvorming, zoals coronaire CT-angiografie (CTA) is sterk in ontwikkeling. Hoewel CTA (momenteel) niet kan worden beschouwd als een routinematige vervanging voor de invasieve coronaire angiografie, is het denkbaar dat CTA in combinatie met positron emissie tomografie (PET) in de toekomst bij patiënten verdacht voor CSX kan worden toegepast. De bijna gelijktijdige anatomische evaluatie van de kransslagaderen middels CTA en de bijbehorende kwantificatie van de perfusie verkregen met de PET geeft veel informatie in een totale onderzoeksduur van slechts 45 minuten.

In de toekomst is nog veel ontwikkeling te verwachten van nieuwe PET tracers, zoals radioliganden voor de endotheline-receptor, de angiotensine II type 1 receptor en het adrenerge systeem, evenals vooruitgang in de cardiale PET software and hardware technologie, zoals de gated PET en de combinatie van PET met MRI.

De introductie van gated PET/CTA of PET/MRI maakt onderzoek naar subendocardiale perfusie, oa. bij patiënten met verdenking op CSX, met behulp van zuurstof-15-gelabeld water potentieel betrouwbaarder.

Verder zou het wenselijk zijn om in de toekomst de zorg rondom CSX te verbeteren. Evenals in vooraanstaande centra (University of Bologna, Instituta Cardiologica Roma, St. George's Hospital London, Chicago, Hammersmith Hospital London, Brigham and Women's Hospital Boston, Cedar-Sinai Medical Center, Los Angeles) moet gekozen worden voor een multidisciplinaire benadering, waar oa. de psychologie niet kan worden gemist.

Waar het gaat om het wetenschappelijk onderzoek en de ontwikkeling van evidence based richtlijnen moet gestreefd worden naar (inter)nationale samenwerking.