

Cerebrale bloedvoorziening en stofwisseling bij patiënten met ernstig carotis lijden

Promotie van K.J. van Everdingen

Samenvatting

Op 18 mei 1999 promoveerde K.J. van Everdingen aan de Universiteit van Utrecht onder promotor: Prof. Dr. W.P.T.M. Mali, Afdeling Radiologie, Academisch Ziekenhuis Utrecht en de co-promotoren: Dr. J. van der Grond, Afdeling Radiologie, en Dr. L.J. Kappelle, Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis Utrecht op het onderwerp: "Cerebrale bloedvoorziening en stofwisseling bij patiënten met ernstig carotis lijden".

Hieronder worden de voornaamste conclusies uit zijn proefschrift beschreven.

Inleiding

Bij patiënten met een ernstige stenose of occlusie van de arteria carotis interna (ICA) kan cerebrale ischemie zowel door thrombo-embolieën als door een gestoorde cerebrale hemodynamiek worden veroorzaakt. Kennis over de aetiologie van hersenischemie kan belangrijke therapeutische consequenties hebben. Zo zal een medicamenteuze behandeling ter voorkoming van embolieën, een beroerte als gevolg van een gestoorde hemodynamiek niet kunnen voorkomen, terwijl een therapie ter verbetering van de cerebrale doorbloeding niet zal helpen tegen embolieën.

In dit promotie onderzoek zijn met behulp van MRI en Transcraniële Doppler (TCD) verschillende aspecten van de hemodynamiek van het brein bestudeerd bij patiënten met symptomen van hersenischemie en een stenose of occlusie van de ICA als gevolg van atherosclerose. Hiervoor werden 4 parameters onderzocht die elk een ander aspect van de hemodynamiek van de hersenen vertegenwoordigen: (1) de bloedflow in de ICAs, de a. basilaris en de aa. cerebri mediae (MCA), (2) het hersenmetabolisme, (3) de cerebrale CO₂ reactiviteit en (4) het vóórkomen van waterscheidings-infarcten.

Materiaal en methoden

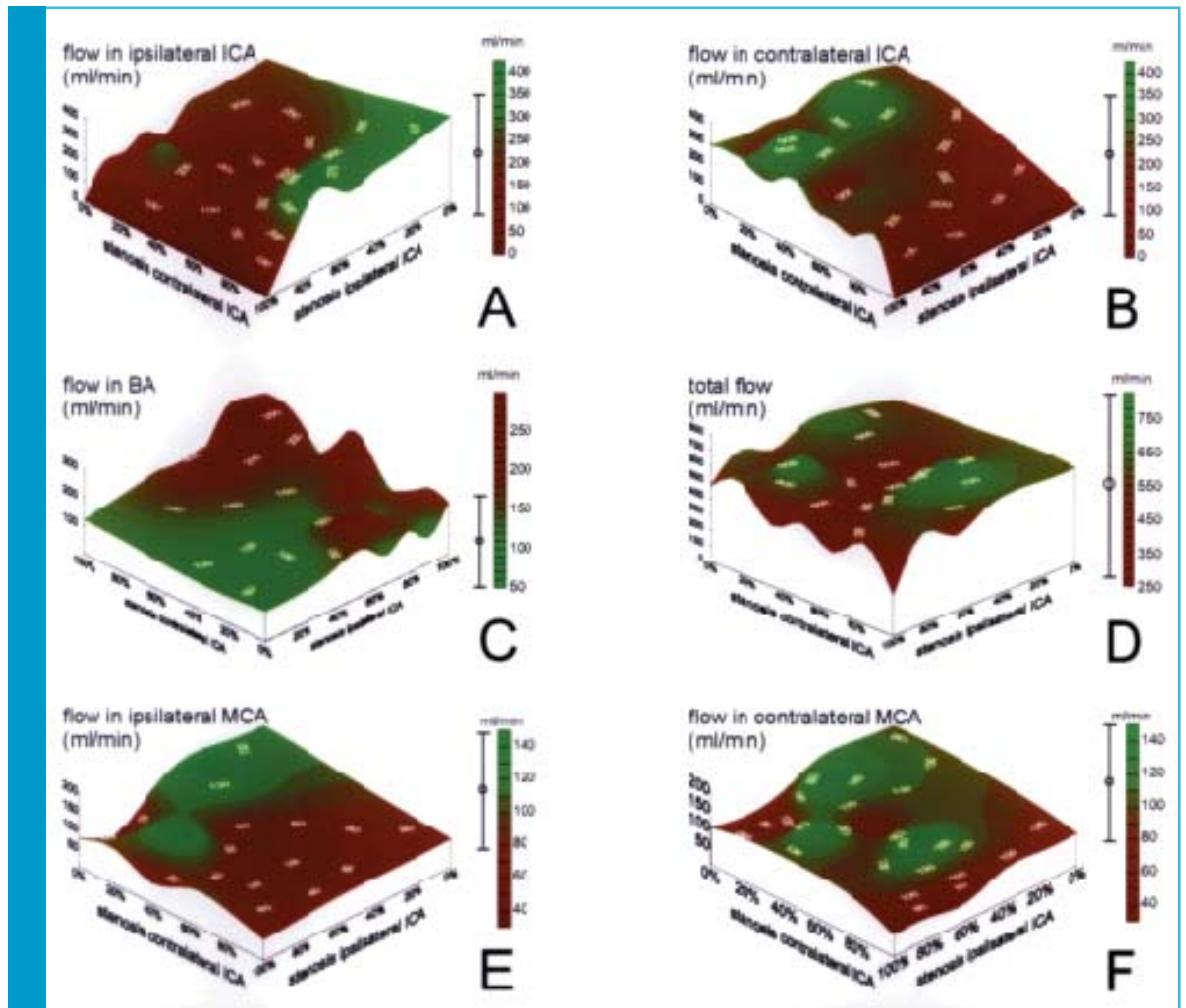
Met magnetische resonantie angiografie (MRA) werd het bloedflow volume gemeten en werd de aanwezigheid van collaterale flow via de aa. communicantes anterior en posterior bestudeerd. Met proton magnetische resonantie spectroscopie (¹H MRS) werden de ratio's tussen de metaboliëten N-acetyl-aspartaat (NAA), choline (Cho) en lactaat (Lac) bepaald in niet geïnfarceerde gebieden van het MCA stroomgebied, om de metabole veranderingen in vitale delen van het brein te onderzoeken. Met transcraniële Doppler werd de CO₂ reactiviteit gemeten en werd de richting van de flow door de a. ophtalmica bepaald.

Herseninfarcten werden in beeld gebracht met MRI, waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen territoriële infarcten en infarcten in de waterscheidingsgebieden.

Resultaten

Ten eerste zijn de veranderingen in cerebropetale flow bij symptomatische patiënten met een ICA occlusie (n = 54) onderzocht. Patiënten met een unilaterale ICA occlusie hadden, in vergelijking met controles, een toegenomen flow in de contralaterale ICA en in de a. basilaris, zelfs wanneer de contralaterale ICA een 70-99% stenose had. Als gevolg hiervan waren de totale cerebropetale flow en MCA flow niet significant gedaald. Patiënten met een bilaterale ICA occlusie hadden wel een significante daling van de totale cerebropetale flow en MCA flow, ondanks een stijging van a. basilaris flow met een factor 2,5. Deze resultaten laten zien dat bij patiënten met een unilaterale ICA occlusie de contralaterale ICA de belangrijkste aanvoer route van bloed naar het brein is.

Vervolgens werden de veranderingen in de cerebrale hemodynamiek als gevolg van toenemende ICA laesies onderzocht bij 170 symptomatische patiënten met een ICA stenose of occlusie. De ernst van de ICA laesies correleerde significant met de veranderingen in totale cerebropetale flow en MCA flow (p<0.001, zie Figuur 1), maar niet met de veranderingen in de NAA/Cho ratio's. Gedaalde NAA/Cho ratio's werden bij alle patiëntengroepen gevonden, maar



Figuur 1. De resultaten van de MRA flow metingen bij patiënten en controles. De horizontale x- en y-as representeren de stenosegraad van de symptomatische en asymptotische ICAs. De z-as representeert het flow volume in de symptomatische ICA (A), de asymptotische ICA (B), de a. basilaris (C), totale flow (= beide ICAs + a. basilaris: D), de symptomatische MCA (E), en de asymptotische MCA (F). De verticale lijnen naast de schaalbalken representeren de normaalwaarden ± 2 maal de standaarddeviatie (SD).

dan alléén aan de symptomatische kant. Aan de asymptotische kant werden normale NAA/Cho ratio's gevonden, ook bij een lage MCA flow, tenzij beide ICAs geoccludeerd waren. De prevalentie van (waterscheidings-) infarcten nam niet toe bij toenemende ernst van de ICA laesies. Deze resultaten laten zien dat een reductie in cerebrale flow niet direct geassocieerd is met metabole en ischemische veranderingen in de hersenen.

Met Duplex ultrageluid wordt de ernst van een ICA laesie bepaald aan de hand van de toename van de stroomsnelheid van het bloed. Uit eerdere studies is gebleken dat de betrouwbaarheid van deze metingen daalt wanneer de tegenoverliggende ICA

ernstig gestenoseerd of geoccludeerd is. Onderzocht is of overwaardering van een stenose geassocieerd is met een toename van het bloed volume in de betreffende arterie. Hiervoor werden 47 patiënten geëvalueerd die allen waren onderzocht met zowel Duplex, angiografie, als MRA kwantitatieve flow. Met Duplex werden meer stenoses overschat in vaten met een toegenomen flow (46% overschatting) dan in vaten met een normale of afgenomen flow (20% overschatting; $p = 0.03$, χ^2). Toegenomen flow werd gevonden in ICAs met een 0-49% of een 50-69% stenose, wanneer de tegenoverliggende ICA een 70-99% stenose of een occlusie had. Deze resultaten bevestigen dat carotis laesies met Duplex kunnen worden overschat als

gevolg van een toename in het flow volume, welke kan worden gevonden wanneer de tegenoverliggende ICA ernstig gestenoseerd of geoccludeerd is.

Om de rol van intracranieële collaterale flow patronen binnen de cerebrale hemodynamiek te bestuderen zijn de effecten van de aan- of afwezigheid van de collaterale flow via de a. communicans anterior, a. communicans posterior en a. ophtalmica op de cerebropetale flow, het hersenmetabolisme en het vóórkomen van waterscheidings-infarcten bij 57 patiënten met een symptomatische unilaterale ICA occlusie onderzocht.

Vergeleken met controles werd in de groep van patiënten als geheel een significante daling van de bloedstroom, het metabolisme en de CO₂ reactiviteit gevonden. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen patiënten met of zonder collaterale flow via de a. communicans anterior en/of posterior, noch tussen patiënten met of zonder collaterale flow via de a. ophtalmica. Echter, patiënten zonder collaterale flow via één van deze collateraal vaten hadden een nog sterker gedaalde flow in de MCA, een gedaalde NAA/Cho ratio en een toegenomen Lac/NAA ratio in vergelijking met de andere patiënten. Derhalve blijkt dat de verschillende collaterale flow patronen geen effect hebben op de diverse hemodynamische en metabole parameters, als tenminste één van deze collateraal vaten maar functioneel is.

Om te analyseren of hemodynamische veranderingen geassocieerd zijn met verschillen in symptomatologie, of met de ernst van de ICA laesie, werden de verschillen in cerebrale flow en metabolisme tussen 5 groepen patiënten vergeleken: (1) 24 patiënten met een ICA occlusie en symptomen van hemisferische ischemie (TIA of stroke), (2) 12 patiënten met een ICA occlusie en retinale ischemie, (3) 7 asymptotische patiënten met een ICA occlusie, (4) 9 patiënten met een ICA stenose van <70% en symptomen van hemisferische ischemie, en (5) 25 asymptotische patiënten met normale ICAs.

De aan- of afwezigheid van hemisferische symptomen was significant gerelateerd aan de ipsilaterale NAA/Cho ratio ($r = -0.35$, $p < 0.001$, logistische regressie analyse), maar niet aan de cerebropetale flow. De aan- of afwezigheid van een ICA occlusie vertoonde wél een significante relatie met de totale cerebropetale flow ($r = -0.15$, $p < 0.05$) en de MCA flow ($r = -0.31$, $p < 0.001$), maar niet met de NAA/Cho ratio. Deze resultaten laten zien dat de

cerebrale flow niet gerelateerd is aan syndromen als TIA of stroke, noch aan hemisferische metabole veranderingen. Veranderingen in de flow zijn eerder een weergave van de ernst van een ICA laesie, terwijl lage NAA/Cho ratio's eerder geassocieerd lijken te zijn met het optreden van ischemie in een hersenhemisfeer.

Conclusies

Uit de resultaten van dit proefschrift blijkt dat de ischemische veranderingen in de hersenen niet direct geassocieerd zijn met chronische cerebrale hypoperfusie: verschillende klinische syndromen bleken niet gepaard te gaan met verschillen in cerebropetale flow, en een chronische vermindering in MCA flow bleek niet gepaard te gaan met een toegenomen prevalentie van (waterscheidings-) infarcten. Metabole veranderingen werden alleen in de symptomatische hemisferen gevonden. In de asymptotische hemisferen bleef de NAA/Cho ratio normaal, zelfs bij een daling van de flow in de corresponderende MCA. Cerebrale metabole veranderingen lijken derhalve met name gecorreleerd te zijn aan de symptomatologie, en in mindere mate aan de cerebropetale bloedstroom.

De afwezigheid van een relatie tussen MCA flow en klinische symptomen, metabole veranderingen of de prevalentie van (waterscheidings-) infarcten doet vermoeden dat een chronische daling van de cerebropetale bloedflow niet direct verantwoordelijk is voor focale ischemie in de hersenen.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. K.J. Van Everdingen

Academisch Ziekenhuis Utrecht
Afdeling Radiologie, huispostbus-
nummer E01-132
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT