



## **Samenvatting van het proefschrift**

Jihan Harki

*"Vascular diseases of the gastrointestinal tract"*

**Promotiedatum:** 04 maart 2016

**Universiteit:** Erasmus Universiteit Rotterdam

**Promotores:**

Prof. Dr. E.J. Kuipers

Prof. Dr. M.J. Bruno

**Co-promotors:**

Dr. E.T.T.L. Tjwa

Dr. D. Leemreis-van Noord

In dit proefschrift wordt in gegaan op vasculaire ziekten van het gastrointestinale stelsel. Er wordt specifiek aandacht besteedt aan de pathofysiologie en diagnostiek van chronische gastrointestinale ischemie (CGI). CGI is een aandoening waarbij door een significante stenose van één of meer mesenteriale bloedvaten, te weten de truncus coeliacus, de arteria mesenterica superior en de arteria mesenterica inferior, de bloedvoorziening naar de maag en darmen in het geding komt waardoor er mucosale ischemie ontstaat. Hierbij is er ook sprake van een insufficiënte collaterale circulatie. Dit kan leiden tot klachten als pijn na de maaltijd en daardoor angst om te eten en gewichtsverlies.

Het stellen van de diagnose CGI is echter een klinische uitdaging. Er bestaat geen enkel- en eenvoudig onderzoek waarvan de sensitiviteit hoog genoeg is voor het stellen van de diagnose. Daarom wordt evaluatie van de combinatie van klinische symptomen, radiologische beeldvorming van de mesenteriale slagaders en functionele testen aanbevolen in de diagnostiek van CGI verdachte patiënten. Echter een definitieve diagnose van CGI kan pas gesteld worden nadat de patiënt aanhoudend verlichting van symptomen ondervindt na de behandeling. Dit is niet de ideale gouden standaard voor het stellen van de diagnose, maar gezien het ontbreken van een andere aanvaarde standaard, het is momenteel de meest betrouwbare manier om de diagnose van CGI te bevestigen. Daarom moet verder onderzoek zich richten op verbetering van de diagnose van CGI.

De eerste drie hoofdstukken worden gewijd aan het ziektebeeld CGI, waarbij met name de diagnostiek met behulp van visible light spectroscopy (VLS) centraal staat. De eerste drie hoofdstukken worden gewijd aan het ziektebeeld CGI en naar de diagnostiek van CGI zoals met behulp van een functionele test zoals visible light spectroscopy (VLS) centraal staat. VLS is een minimaal invasieve techniek die mucosale hypoxie detecteert gedurende gastroscopie en maakt onderdeel uit van de standaard diagnostische work-up voor chronische maagdarm ischemie. Omdat de doorbloeding van de maag en dunne darm

mogelijk minder wordt nadat de patiënten met de verdenking op chronische maagdarm ischemie hebben gegeten, willen wij bij deze patiënten naast de standaard VLS metingen in nuchtere toestand, ook VLS metingen verrichten na het toedienen van drinkvoeding. Belangrijke uitkomst van de studie is dat er weinig verschil is tussen VLS metingen in nuchtere toestand en na eten in patiënten met ischemie, maar dat in gezonde controles wel een toename is van mucosale oxygenatie na voeding.

Hoofdstuk 3 beschrijft de sublinguale microcirculatie in patiënten met bewezen CGI. Beoordeling van de sublinguale microcirculatie gebeurde met behulp van een handmicroscop (Cytocam). Patiënten met CGI hadden een aanzienlijk slechtere sublinguale microcirculatie in nuchtere toestand. Wel was er een toename te zien in het aantal en de perfusie van de kleine bloedvaten na calorische intake in deze patiënten. Echter is verder onderzoek met gezonde proefpersonen nodig om het discriminatieve vermogen van de sublinguale microcirculatie als diagnosticum voor CGI te beoordelen

In hoofdstuk 4 en 5 worden andere diagnostische methoden bestudeerd om chronische maagdarm ischemie op te sporen. Zo wordt in hoofdstuk 4 een predictiemodel voor ischemie predictiemodel voor patiënten met een klinische verdenking op CGI gepresenteerd. Het predictiemodel is gebaseerd op een grote prospectieve studie bestaande uit 436 patiënten met de verdenking op CGI en die verwezen zijn naar ons centrum voor nadere analyse. Onze studie toont aan dat toenemende leeftijd, vrouwelijk geslacht, misselijkheid, gewichtsverlies, recent begin van de symptomen, belaste cardiovasculaire voorgeschiedenis alsook een positieve familie anamnese voor cardiovasculaire ziekten sterke voorspellers zijn voor het ontwikkelen van CGI. Daarentegen pleit het gebruik van analgetica tegen het krijgen van CGI. Onze studie laat zien dat de diagnostische waarde van klinische variabelen alleen in de diagnose van CGI beperkt is (c-statistic 0,62), maar dat een combinatie van klinische variabelen en radiologische evaluatie van de mesenteriale vaten een nauwkeurigere voorspelling kan doen voor het krijgen van CGI (c-statistic van 0,76). Op basis hiervan ontwikkelden we een eenvoudige vragenlijst die voor klinici een nuttig hulpmiddel kan zijn om het risico van CGI in te schatten en om te beslissen of verdere diagnostiek en behandeling van deze patiënten geïndiceerd is. In hoofdstuk 5 wordt de expressie van HIF-1 $\alpha$  in patiënten met CGI bestudeerd. Onze resultaten tonen aan dat HIF-1 $\alpha$  expressie aanwezig is in ischemisch weefsel, maar bij inflammatie en in normaal colon weefsel. Derhalve is HIF-1 $\alpha$  geen goede marker voor het aantonen van CGI.

In de laatste hoofdstukken wordt ingegaan op leverschade in patiënten met CGI , de prevalentie van ischemie in patiënten met vena porta thrombose (PVT) en de kosten studie van endoscopische behandeling (EVL) versus plaatsing van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) als secundaire profylaxe voor varices bloedingen in patiënten met levercirrose. In tegenstelling tot acute ischemische aandoeningen, komt leverschade in slechts 10% van de patiënten met CGI voor. De leverschade is mild en normaliseert na een goede en passende behandeling van CGI. In hoofdstuk 7 laten we zien dat ischemie frequent aanwezig is in patiënten met chronische PVT. Mucosale ischemie werd in 75% van de patiënten met PVT gedetecteerd middels VLS. De huidige maatschappij vraagt om slimme en betaalbare behandelmogelijkheden. In

hoofdstuk 8 hebben we de totale kosten van een TIPS plaatsing versus EVL vergeleken in de secundaire preventie van gastro-oesofageale bloedingen. Directe medische kosten van 52 opeenvolgende patiënten (25 TIPS / 27 EVL) in het eerste jaar na de eerste bloeding werden berekend. De hoogste kosten werden gevonden in de TIPS groep (gemiddelde kosten per patiënt €27746 vs. €16818 voor de EVL groep), als gevolg van hogere personeelskosten, uitrusting-, materiaal- en huisvestingskosten.

In het laatste hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken in dit proefschrift samengevat en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek beschreven.