

Behandeling van aneurysmata bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding. Implicaties van de ISAT voor clippen versus coilen

T R E F W O O R D E N

ISAT; ANEURYSMATA; SUBARACHNOÏDALE BLOEDING; CLIPPEN; COILEN.

door G.J.E. Rinkel, R. van den Berg en W.P. Vandertop

Samenvatting

Een belangrijk doel van de behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding is het voorkomen van recidiefbloedingen. De standaardbehandeling hiervoor was het operatief afklemmen van de hals van het aneurysma, maar sinds het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw is afsluiten ook mogelijk door middel van het endovasculair inbrengen van coils. In de 'International Subarachnoid Aneurysm Trial' (ISAT) zijn deze twee behandelingen met elkaar vergeleken. De onderzoekers randomiseerden 2.143 patiënten, waarvan de meeste zich in een goede klinische toestand bevonden, en vonden dat coilen de kans op overlijden of blijvende invaliditeit met bijna 23% verminderde. Door de ISAT-resultaten heeft coiling een duidelijke plaats gekregen in de behandeling van aneurysmata bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding: indien coilen mogelijk is, is dit de behandeling van eerste keus voor patiënten in een goede klinische toestand. Coilen is ook de eerste keus bij patiënten met een aneurysma van de achterste circulatie en waarschijnlijk ook bij patiënten in een minder goede klinische toestand. De behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding uit een aneurysma zal daarom moeten gebeuren in centra, waarin

zowel neurochirurgen en interventieradiologen aanwezig zijn. Naar analogie van de ISAT, waarin de helft van de patiënten binnen twee dagen werd gerandomiseerd, dient opname in een dergelijk centrum zo snel mogelijk na de subarachnoïdale bloeding plaats te vinden. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104(3):154-160)

Inleiding

Patiënten die de eerste uren hebben overleefd na een subarachnoïdale bloeding uit een aneurysma worden door een aantal complicaties bedreigd, waarvan recidiefbloedingen en secundaire ischemie de belangrijkste zijn. Zonder behandeling is de kans op een recidiefbloeding in de eerste 3 weken na de bloeding ongeveer 40% en de kans op overlijden of blijvende invaliditeit na een recidiefbloeding ongeveer 80%.^{1,2} Veel maatregelen bij de behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding zijn er dan ook op gericht om recidiefbloedingen te voorkomen. Helaas is het nog steeds niet mogelijk om te voorspellen welke patiënten een recidiefbloeding krijgen en welke niet. De therapie ter voorkoming van een recidiefbloeding moet dus aan alle patiënten worden gegeven, terwijl bij slechts een deel van hen daadwerkelijk een recidiefbloeding wordt voorkomen. Dit betekent dat alle patiënten worden blootgesteld aan de complicaties van de behandeling, terwijl slechts een deel van hen baat heeft bij de behandeling.

Sommige maatregelen die de kans op een recidiefbloeding verminderen, hebben geen invloed op de uiteindelijke klinische toestand. Behandeling met antifibrinolytica is hiervan een goed onderzocht voorbeeld. Antifibrinolytica verminderen weliswaar de kans op een recidiefbloeding, maar verbeteren de uiteindelijke afloop niet.³ Dit gebrek aan effectiviteit wordt verklaard doordat patiënten, die worden

Tabel 1. Het maken van de keuze tussen coilen of clippen van aneurysmata.

1. De keuze die gemaakt wordt met betrekking tot het type behandeling dient in een multidisciplinair centrum te worden genomen. In het team dienen tenminste een neurochirurg en interventieradioloog te zitten.
2. Als coilen technisch mogelijk is, heeft dit de voorkeur.
3. Sommige karakteristieken van een aneurysma maken een aneurysma minder geschikt voor coilen. Dit zijn:
 - een te wijde hals;
 - ernstige vasospasmen;
 - fusiforme aneurysmata;
 - vaten die ontspringen uit de basis van het aneurysma.

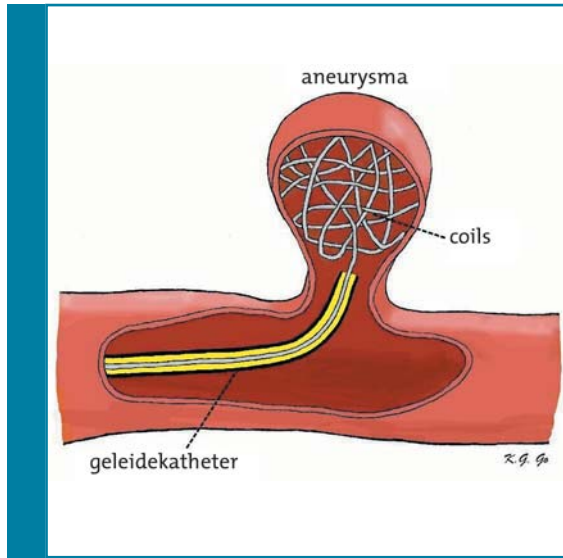
behandeld met antifibrinolytica een grotere kans op secundaire ischemie hebben of minder goed herstellen van de initiële ischemie, die ontstaat bij de subarachnoïdale bloeding. Het uiteindelijke doel van de behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding is de kans op een goede klinische eindtoestand zo groot mogelijk te maken. Van elke nieuwe behandeling ter voorkoming van recidiefbloedingen zal niet alleen moeten worden onderzocht of recidiefbloedingen daadwerkelijk worden voorkomen, maar ook of de uiteindelijke klinische toestand van de patiënt verbetert.

Afsluiten van het aneurysma

De meest effectieve manier om recidiefbloedingen te voorkomen, is het afsluiten van het aneurysma. Sinds de jaren '60 van de vorige eeuw was de standaardmethode om aneurysmata af te sluiten een operatie, waarbij de hals van het aneurysma wordt afgeklemd. Alhoewel de kans op ischemie toeneemt door een operatie¹ is het netto effect van een beleid waarbij gestreefd wordt naar operatie wel degelijk positief: de kans op een slechte afloop (overlijden of blijvende invaliditeit) is 20% minder dan bij een beleid waarbij niet zou worden geopereerd.⁴ De absolute risicoreductie is ongeveer 10%, wat betekent dat 10 patiënten moeten worden geopereerd om 1 slechte afloop te voorkomen. Deze gunstige effecten van opereren worden bereikt, ondanks de niet onaanzienlijke kans op

complicaties bij operatie. Zelfs bij patiënten met een ongeruptureerd aneurysma varieert de kans op complicaties met blijvende gevolgen van enkele procenten tot meer dan 20%. De kans op complicaties bij deze groep patiënten is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en de plaats en grootte van het aneurysma.^{5,6}

Vanwege deze relatief hoge kans op complicaties is gezocht naar andere manieren om het aneurysma af te sluiten van de circulatie. Sinds het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw is dit mogelijk door het endovasculair inbrengen van zogenoemde coils (spiraaltjes) in het aneurysma (*Figuur 1*, op pagina 156). De belangrijkste complicaties, die kunnen optreden bij deze behandeling zijn perforatie van het aneurysma en trombo-embolieën. Beide complicaties treden op bij ongeveer 4% van de procedures.^{7,8} Een ander nadeel van coilen is dat in de eerste maanden na een geslaagde coiling toch weer circulatie in het aneurysma op kan treden. Bij aneurysmata die in eerste instantie volledig waren afgesloten, komt dit zelfs voor bij 5 tot 10% van de patiënten.⁹ In eerste instantie werd coiling alleen toegepast bij moeilijk operabele aneurysmata, maar al vrij snel ook bij goed operabele aneurysmata. Daarmee onstond de situatie dat voor een deel van de patiënten twee behandelingen mogelijk waren. De 'International Subarachnoid Aneurysm Trial' (ISAT) is een gerandomiseerd onderzoek, waarin deze twee behandelingen werden vergeleken.¹⁰



Figuur 1. Schematische weergave van occlusie door middel van het inbrengen van coils. Een geleidekatheter wordt ingebracht tot in het aneurysma. Via deze katheter worden zoveel mogelijk coils in het aneurysma aangebracht. In de ruimte tussen de coils ontstaat trombusvorming, zodat het aneurysma volledig wordt afgesloten. Voor de publicatie van dit figuur is toestemming verkregen van Prof. Dr. K.G. Go te Groningen.

ISAT

De onderzoekers randomiseerden patiënten voor neurochirurgisch clippen (n=1.070) en endovasculair coilen (n=1.073) en vonden een duidelijk voordeel ten gunste van coilen. De kans op overlijden of blijvende invaliditeit was 23,7% voor de gecoilde patiënten en 30,6% voor de geopereerde patiënten. Ten opzichte van clippen verminderde coilen de kans op overlijden of blijvende invaliditeit met bijna 23% (relatieve risicoreductie (RR) 22,6%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 8,9-34,2). Het absolute risicoverschil van 6,9% (95% BI: 2,5-11,3) betekent dat op elke 15 patiënten, behandeld door middel van coilen, 1 patiënt minder overlijdt of in een verpleeghuis terecht komt, dan bij geopereerde patiënten. De beoordeling van de klinische toestand vond 1 jaar na de bloeding plaats. Deze relatief late beoordeling van de klinische toestand heeft een aantal voordelen. Een eerste voordeel is dat ook alle complicaties van eventuele tweede behandelingen in deze analyse werden meegenomen. Deze behandelingen vonden plaats vanwege additionele aneurysmata die niet al bij de eerste behandeling

konden worden afgesloten, of vanwege heropgetreden circulatie in de gecoilde aneurysmata. Een tweede voordeel van beoordeling na 1 jaar is dat in de loop van het eerste jaar na de subarachnoïdale bloeding bij veel mensen nog een duidelijke verbetering optreedt wat betreft handicap en kwaliteit van leven, waardoor de toestand na 1 jaar een veel beter inzicht geeft in de uiteindelijke resttoestand dan de situatie na bijvoorbeeld 3 maanden.¹¹

In het onderzoek werd de helft van de patiënten binnen twee dagen na de bloeding gerandomiseerd. Tussen randomisatie en behandeling verliep gemiddeld 1,1 dag in de coilinggroep en 1,7 dag in de operatiegroep. In de coilinggroep traden dan ook minder recidiefbloedingen op (n=14) dan in de operatiegroep (n=23). Als een berekening wordt gemaakt, waarin alle recidiefbloedingen tussen randomisatie en behandeling waren voorkómen en er ook van wordt uitgegaan dat elke recidiefbloeding leidt tot overlijden of blijvende invaliditeit (hetgeen een overschatting is), dan vermindert het aantal patiënten dat overlijdt of blijvende invaliditeit overhoudt in de coilinggroep dus met 14 en in de operatiegroep met 23. In dit hypothetische geval verminderde coilen de kans op overlijden of blijvende invaliditeit met 20% (RR 20%, 95% BI: 5-33). Op de uiteindelijke resultaten van de studie hebben deze langere wachttijd en grotere frequentie recidiefbloedingen dus geen effect.

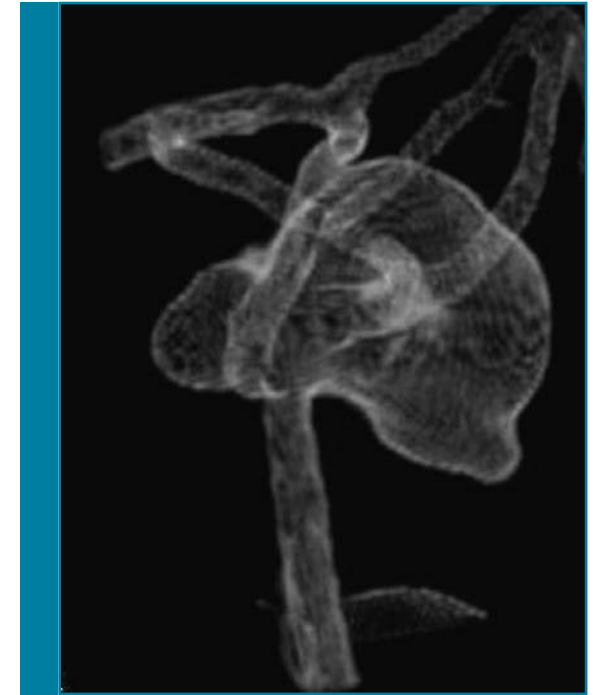
In de ISAT was het percentage patiënten met een aneurysma van de arteria cerebri media 14%, terwijl in patiëntenseries opgenomen in een ziekenhuis dit percentage ongeveer 25% is. De reden hiervoor is dat endovasculaire afsluiting van aneurysmata op deze plaats lang niet altijd mogelijk was, omdat bij deze aneurysmata de hals vaak breed is of aftakkende vaten bevat. Het aantal patiënten met een aneurysma van de arteria cerebri media dat geschikt was voor beide behandelingen en dat werd geïncludeerd, was echter nog steeds 303. De uitkomsten van het onderzoek gelden dus ook voor aneurysmata van de arteria cerebri media.

In het onderzoek zijn slechts 58 patiënten geïncludeerd met een aneurysma van de achterste circulatie, waarvan slechts 17 aan de top van de arteria basilaris. De meeste onderzoekers die participeerden in de studie vonden operatie geen optie voor dergelijke aneurysmata. Een andere patiëntengroep, waarvan het aantal geïncludeerde patiënten erg klein is, betreft patiënten met een ernstig of matig gedaald bewustzijn. Er werden slechts 20 patiënten geïnclu-

deerd met een 'Glasgow Coma Score' (GCS) van 6 of lager en 74 patiënten met een GCS tussen de 6 en 13. Dit heeft te maken met het feit dat toestemming voor participatie aan het onderzoek moeilijker te verkrijgen is voor patiënten met een gedaald bewustzijn (er zijn niet altijd familieleden die toestemming kunnen geven) en dat veel onderzoekers een voorkeur hadden voor coilen bij patiënten in een slechte toestand. De resultaten van de studie hebben dus vooral betrekking op patiënten met een subarachnoïdale bloeding die zich in een goede klinische toestand bevonden, na een subarachnoïdale bloeding uit een aneurysma van de voorste circulatie. Gelukkig betreft dit een groot deel van de patiënten die worden opgenomen met een subarachnoïdale bloeding.

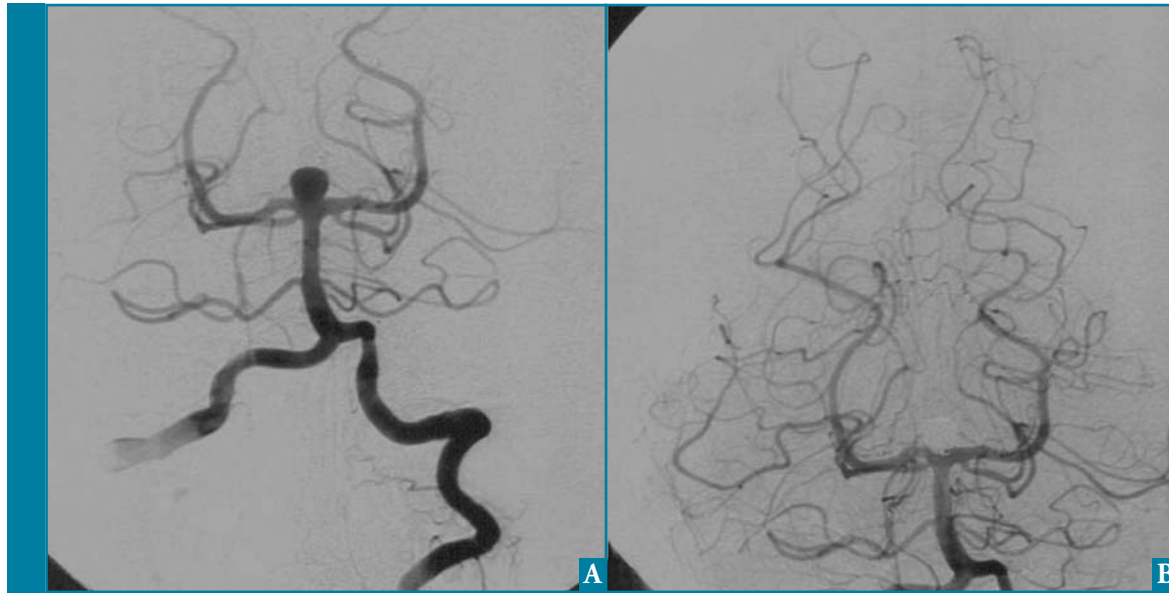
Vragen niet beantwoord door de ISAT-resultaten

De vraag blijft open hoe patiënten moeten worden behandeld na een subarachnoïdale bloeding uit een aneurysma van de achterste circulatie. Veel aneurysmata van de achterste circulatie kunnen zowel worden gecoild als geopereerd. In patiëntenseries waarbij een operatie aan een aneurysma van de arteria basilaris heeft plaatsgevonden, is de kans op complicaties echter zoveel groter dan in patiëntenseries waarbij gecoild is voor een dergelijk aneurysma, dat het onwaarschijnlijk is dat patiënten met een aneurysma van de arteria basilaris zullen worden gerandomiseerd voor coilen of clippen in een prospectieve trial.^{5,12} Retrospectieve, niet-gerandomiseerde gegevens uit de literatuur laten een sterk verschil ten voordeel van coilen zien. In een kortgeleden gepubliceerde studie over patiënten met een subarachnoïdale bloeding uit aneurysmata van de arteria basilaris werden 44 patiënten die waren gecoild retrospectief vergeleken met 44 patiënten die waren geopereerd. Na correctie voor leeftijd, klinische toestand en grootte van het aneurysma was de odds ratio (OR) voor overlijden of blijvende invaliditeit 0,28 (95% BI: 0,08-0,99) voor coilen ten opzichte van opereren. Dit betekent dat de kans op overlijden of blijvende invaliditeit bijna wordt gehalveerd door coilen in vergelijking met clippen. Voor patiënten met een gedaald bewustzijn (een GCS lager dan 13) zullen de beslissingen ook gebaseerd moeten worden op ander bewijs dan van een gerandomiseerd onderzoek. Omdat de klinische toestand bij opname een belangrijke voorspeller is



Figuur 2. Driedimensionaal angiogram van een 44-jarige vrouw met groot intracerebraal hematoom links temporaal, ten gevolge van ruptuur van een aneurysma van de arteria cerebri media. Het aneurysma is bilobair van vorm, heeft een wijde nek en een tweetal mediatakken ontspringen uit de basis van het aneurysma. Op basis van deze kenmerken werd voor een chirurgische behandeling gekozen, waarmee het aneurysma werd afgesloten.

van de uiteindelijke afloop, kunnen de resultaten van ISAT niet zondermeer worden geëxtrapoleerd naar patiënten met een gedaald bewustzijn bij opname. Van patiënten met een gedaald bewustzijn zijn echter ook geen goede gegevens over de effectiviteit van de standaardtherapie, de operatie. Met al deze onzekerheden in het achterhoofd zullen de meeste behandelteams kiezen voor coiling bij deze patiëntencategorie, omdat coiling minder invasief is dan een operatie en omdat enkele kleine retrospectieve series hebben laten zien dat goed functioneel herstel mogelijk is na vroeg uitgevoerde coiling bij patiënten in een slechte klinische toestand.¹³ Ook bij patiënten bij wie de slechte toestand wordt verklaard door een hematoom, kan het verstandig zijn om eerst het aneurysma te coilen alvorens het hematoom operatief te verwijderen, indien de klinische toestand van de patiënt het natuurlijk toestaat dat hematoomevacuatie enige uren wordt uitgesteld.



Figuur 3. Katheterangiogrammen van een 56-jarige vrouw met een subarachnoïdale bloeding uit een aneurysma op de top van de arteria basilaris. A. De opname voor coilen. Het aneurysma heeft een kleine hals die goed is af te grenzen van de aftakkende vaten. B. De situatie na coilen. Er komt geen contrast meer in het aneurysma en het aneurysma is dus volledig afgesloten.

Toekomstige resultaten

In de komende jaren mogen nog meer gegevens worden verwacht vanuit de ISAT. Dit zullen onder meer een kosteneffectiviteitsanalyse en gegevens over langdurige vervolg zijn. Deze laatste gegevens zijn van belang omdat er ongerustheid bestaat dat na coilen op de lange termijn toch weer circulatie in het aneurysma ontstaat en coiling dus op de lange termijn onvoldoende bescherming zou bieden. Op de keper beschouwd is ook onvoldoende bekend over de langetermijneffectiviteit van operatieve afklemming. Nieuwvorming van aneurysmata ter plaatse van de clip is in meerdere studies beschreven, met een ontstaanskans van ongeveer 0,5% per jaar.^{14,15} Daarnaast is ook nieuwvorming van aneurysmata beschreven op plaatsen anders dan bij het oorspronkelijke aneurysma of de oorspronkelijke aneurysmata. In verschillende studies bij patiënten die al eerder waren behandeld wegens een aneurysma varieerde de kans op nieuwvorming van aneurysmata tussen de 0,5 en 2% per jaar.^{14,17} In feite staat de kennis over de langetermijnprognose van patiënten die zijn behandeld wegens één of meerdere aneurysmata nog in de kinderschoenen. Geleidelijk begint het besef te ontstaan dat het hebben en barsten van een aneurysma niet een éénmalige gebeurtenis

is, maar een gevolg van een defect in de intracranieële vaatwand dat zich later in het leven elders aan de cirkel van Willis opnieuw kan uiten.

Consequenties voor het behandelen van patiënten met een gebarsten aneurysma

Door de ISAT-resultaten heeft coiling een duidelijke plaats gekregen bij de behandeling van aneurysmata bij patiënten met een subarachnoïdale bloeding. Indien coilen mogelijk is, is dit de behandeling van eerste keus voor patiënten in een goede klinische toestand en waarschijnlijk ook voor patiënten in een minder goede klinische toestand. Selectie van patiënten voor één van de twee behandelvormen zal niet zo zeer dienen af te hangen van de lokalisatie van het aneurysma (met uitzondering van de basilaris top aneurysmata) maar meer van de morfologie van het aneurysma (Tabel 1, op pagina 155). Endovasculair goed te behandelen aneurysmata zijn aneurysmata met een relatief kleine aneurysmahals ten opzichte van de grootte van het aneurysma (de hals/fundus verhouding, Figuur 2, op pagina 157). Daarnaast is het van belang te weten of er uit de halsregio van het aneurysma bloedvaten ontspringen, die bij een eventuele endovasculaire behandeling af-

gesloten kunnen raken (Figuur 3). Bij een dergelijke configuratie is met behulp van operatie veel beter te bereiken dat zo'n bloedvat wordt gespaard, omdat de clip dan langs het bloedvat kan worden geplaatst. De beslissing tussen coilen of clippen is makkelijker gemaakt door recente ontwikkelingen op angiografiegebied. Door de mogelijkheid om een driedimensionale reconstructie te maken van de beelden, welke bij rotatieangiografie zijn verkregen, kan een betere afbeelding worden verkregen, van de morfologie van het aneurysma en van de vasculaire structuren om het aneurysma.

In een aantal gevallen zal een gecombineerde behandeling moeten worden uitgevoerd, zoals bij grote aneurysmata, waar een bypass (extracraniaal-intracraniaal of puur intracraniaal) moet worden aangelegd, gevolgd door endovasculaire occlusie van het vat waaraan het aneurysma zit.

Dit alles betekent dat behandeling van patiënten met een subarachnoïdale bloeding uit een aneurysma zal moeten gebeuren door een team van neurochirurgen en interventieradiologen, aangevuld met neurologen met expertise op het gebied van medische behandeling van patiënten met subarachnoïdale bloedingen. Daarbij zal er voor moeten worden gezorgd dat elke behandelaar voldoende ervaring heeft en houdt om de behandelingen goed uit te voeren. Bij onvoldoende ervaring zijn de resultaten meestal slechter.^{18,19} Elke patiënt verdient te worden opgenomen in een centrum waar beide behandelingen kunnen worden uitgevoerd door behandelaars met voldoende ervaring. Beschikbaarheid van angiographiesystemen waarbij driedimensionale reconstructies mogelijk zijn, zal de optimale therapiekeuze verder verbeteren. Naar analogie van de ISAT dient opname in een dergelijk centrum zo snel mogelijk na de bloeding plaats te vinden.

Referenties

1. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1656-60.
2. Roos YB, De Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:337-41.
3. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemor-

rhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001245.

4. Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJ, Tulleken CA, van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;97:1036-41.
5. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:1531-8.
6. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33.
7. Cloft HJ, Kallmes DF. Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. *ANJR Am J Neuroradiol* 2002;23:1706-9.
8. Derdeyn CP, Cross DT, Moran CJ, Brown GW, Pilgram TK, Diringner MN, et al. Postprocedure ischemic events after treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* 2002;96:837-43.
9. Sluzewski M, Van Rooij WJ, Rinkel GJE, Wijndal D. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long term clinical and serial angiographic results. *J Neurosurg* 2002;in press.
10. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-74.
11. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Changes in functional outcome and quality of life in patients and caregivers after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2001;95:957-63.
12. Brilstra EH, Rinkel GJE, van der Graaf Y, van Rooij WJJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-6.
13. van Loon J, Waerzeggers Y, Wilms G, Van Calenberg F, Goffin J, Plets C. Early endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms in patients in very poor neurological condition. *Neurosurgery* 2002;50:457-64.
14. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 1999;91:396-401.
15. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T. Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms. Results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 2001;32:1191-4.
16. Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg* 1993;79:174-82.
17. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms. A long term follow-up study. *Stroke* 2001;32:485-91.

18. Naso WB, Rhea AH, Poole A. Management and outcomes in a low-volume cerebral aneurysm practice. *Neurosurgery* 2001;48:91-9.

19. Bardach NS, Zhao S, Gress DR, Lawton MT, Johnston SC. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. *Stroke* 2002;33:1851-6.

Correspondentie-adres auteurs:

Prof. Dr. G.J.E. Rinkel, neuroloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Afdeling Neurologie
HP GO3.228
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Tel: 030-2508600
Fax: 030-2542100
E-mail: g.j.e.rinkel@neuro.azu.nl

Dr. R. van den Berg, radioloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Radiologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden

en VU medisch centrum
Afdeling Radiologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

Prof. Dr. W.P. Vandertop, neurochirurg

VU medisch centrum
Afdeling Neurochirurgie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-4443724
Fax: 020-4443784

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.