

8. Streszczenie

Wprowadzenie

Częstość występowania najczęstszej nabytej wady serca – stenozy aortalnej (AS) rośnie wraz z wiekiem, co w aktualnym trendzie demograficznym Polski i Europy czyni ją problemem społecznym. Wada postępuje skrycie, powodując stopniowe zmniejszenie rzutu serca i uogólnioną hipoperfuzję, które do wystąpienia objawów są kompensowane przez mechanizmy obronne organizmu. Na zmniejszony napływ krwi szczególnie wrażliwe są struktury mózgowia, jednak ich stan w przebiegu AS nie jest rutynowo oceniany. Ze względu na nieskuteczność terapii farmakologicznych leczeniem z wyboru jest wszczepianie sztucznej zastawki aortalnej. Standardem, obok klasycznej operacji - SAVR staje się stosunkowo nowa metoda przezcewnikowej wymiany zastawki – TAVI, szczególnie dla chorych niemogących się poddać klasycznej operacji ze względu na choroby współistniejące czy wiek. Zabieg przeprowadzany jest rutynowo bez systemów neuroprotekcyjnych, a tym samym rośnie potencjalne ryzyko powikłań, w tym dotyczących mózgowia.

Wartościową metodą oceny struktur mózgowia zarówno pod kątem obecności przewlekłych zmian wynikających z hipoperfuzji, jak i świeżych powikłań pooperacyjnych wydają się być nowoczesne techniki obrazowania rezonansu magnetycznego (RM). W związku z powyższym dokonano oceny mózgowia u chorych z ciężką AS oraz oceny zmian pooperacyjnych w mózgowiu po zabiegu TAVI.

Główne założenia pracy:

I Ocena wpływu ciężkiej AS na stan struktur mózgowych

II Ocena wpływu zabiegu typu TAVI na struktury mózgowia

Cele szczegółowe:

1. Porównanie zmian patologicznych mózgowia, ze szczególnym uwzględnieniem cech chorób naczyniopochodnych pomiędzy chorymi z ciężką AS a osobami dobranymi pod względem wieku, nie cierpiącymi na choroby układu krążenia.

2. Porównanie parametrów wolumetrycznych struktur mózgowych pomiędzy chorymi z ciężką AS a osobami dobranymi pod względem wieku, nie cierpiącymi na choroby układu krążenia.

3. Wpływ zabiegu TAVI na struktury mózgowia u chorych z ciężką AS

Materiał i metody

Do grupy kontrolnej włączono 50 zdrowych ochotników (29 kobiet, 21 mężczyzn w wieku od 60 do 90 lat, średnio 73 lata), zaś do grupy badanej włączono chorych przyjętych do Kliniki Kardiochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi zakwalifikowanych do wymiany zastawki aortalnej metodą TAVI, u których ten zabieg w czasie hospitalizacji został przeprowadzony. Grupa badawcza liczyła łącznie 34 pacjentów (17 kobiet, 17 mężczyzn w wieku od 61 do 85 lat, średnio 76 lat). U każdego uczestnika badania przeprowadzono badanie RM mózgowia celem oceny struktur mózgowych, a zwłaszcza zmian patologicznych typowych dla choroby małych naczyń mózgowych: hiperintensywności istoty białej, lakun poniedokrwiennych, poszerzonych przestrzeni okołonaczyniowych (ePVS), mikrokrwotoków mózgowych (CMBs) oraz oceny wolumetrycznej pod kątem zaniku mózgowia. U 24 uczestników grupy badawczej przeprowadzono pooperacyjne badania RM mózgowia po zabiegu TAVI celem oceny pozabiegowych zmian niedokrwiennych. Do badań zastosowano skaner RM Siemens Magnetom Avanto 1,5T z użyciem 4-kanalowej cewki głowowej.

Wyniki

Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie oraz większe nasilenie hiperintensywności w okołokomorowej istocie białej (PVWM) półkul mózgowych w grupie badawczej w stosunku do grupy kontrolnej. Przeciwnie, hiperintensywności w głębokiej istocie białej (DWM) w grupie chorych z AS nie występowały istotnie częściej oraz ich nasilenie było istotnie większe. Wykazano 2 razy częstsze występowanie lakun poniedokrwiennych w grupie badawczej. Ponadto nasilenie liczby lakun poniedokrwiennych w przeliczeniu na 1 osobę było 3 razy większe w grupie badawczej. Występowanie ePVS dla

grupy badawczej i grupy kontrolnej we wszystkich badanych obszarach: w środku półowalnym, w jądrach podstawy oraz w śródmózgowiu było na porównywalnym poziomie. Uzyskano również porównywalny rozkład nasilenia tych zmian dla obu grup. Mikrokrwotoki mózgowo występowały częściej wśród chorych z AS, choć nie uzyskano istotności statystycznej. Wykazano, że częstość występowania CMBs jak i ich nasilenie w grupie badawczej i grupie kontrolnej jest podobne dla wszystkich badanych obszarów: struktur głębokich mózgu, płatów mózgu i struktur podnamiotowych.

Dla różnic objętości struktur mózgowia pomiędzy grupą badawczą a kontrolną stwierdzono niewielką, ale istotną statystycznie różnicę wieku – średnio około 3 lata. Różnice pomiędzy całkowitymi objętościami mózgowia dla obu grup nie wykazały istotności statystycznej. W analizie porównawczej głównych kompartmentów mózgowia uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wolumetrią półkul mózgu dla obu grup. Średnia objętość półkul mózgu dla chorych z zaawansowaną AS wynosiła średnio 884,46 cm³ zaś dla grupy ochotników była średnio o 17 cm³ większa i średnio wyniosła 901,80 cm³. Porównanie wolumetrii pozostałych głównych obszarów według podziału klinicznego: pnia mózgu i mózdzku wykazało nieistotne statystycznie różnice. Nie wykazano również istotnych różnic objętości całej istoty szarej, jak i całej istoty białej pomiędzy grupami. Oba kompartmenty były przeciętnie mniejsze w grupie badanej, jednak różnica objętości istoty szarej była niewielka, bo 4,41 cm³, zaś bezwzględna różnica objętości istoty białej osiągnęła aż o 26,78 cm³. Zarówno wybrane składowe istoty szarej: struktury zawarte w ciele prążkowym - jądra ogoniaste, skorupy i gałki blade oraz hipokamp nie wykazały statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobnie nieistotna okazała się różnica objętości selektywnie wybranej części istoty białej – ciało modzelowate. Także objętości międzymózgowia oraz analizowanych odrębnie jej największych części – wzgórz, nie wykazały istotności statystycznej. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zależności dotyczących średnich objętości przestrzeni płynowych zarówno wewnątrzmożgowych jak i zewnątrzmożgowych. Badanie związku z częściej występującymi w grupie badawczej lakunami poniedokrwiennymi oraz hiperintensywnościami w PVWM z dużą różnicą objętości istoty białej pomiędzy badanymi grupami nie wykazało istotności statystycznej.

Ostre ogniska niedokrwienne wystąpiły 75% osób po zabiegu TAVI, a ich przeciętna liczba mieściła się w zakresie 1-6 ($Q_1-Q_3 = 1-6$) zaś mediana wyniosła 4 ($Me = 4$). Ze względu na mechanizm implantacji protezy zastawki aortalnej zmiany wystąpiły u 73% chorych po implantacji zastawki samorozprężalnej oraz u 78% osób po implantacji zastawki za pomocą walwuloplastyki balonowej. Mikroduary, tj. udary o śr. <5 mm wystąpiły w 89% przypadkach wśród wszystkich zmian niedokrwiennych, przeciętnie w ilości 1-3 ($Q_1-Q_3 = 1-3$), z medianą 2 ($Me = 2$), zaś makrouduary, o śr. ≥ 5 mm, u 56% osób, przeciętnie w ilości 0-4 ($Q_1-Q_3 = 1-3$), z medianą 1 ($Me = 1$). Częściej, bo u 83% osób ostre ogniska niedokrwienne wystąpiły prawostronnie w stosunku do linii pośrodkowej mózgowia, przeciętnie w ilości 1-4 ($Q_1-Q_3 = 1-4$, $Me = 2$), rzadziej zmiany były obecne lewostronnie – u 67% chorych, przeciętnie 0-2 ($Q_1-Q_3 = 0-2$, $Me = 1$). Obustronne uszkodzenia niedokrwienne wystąpiły jednocześnie u 50% osób, izolowane prawostronne u 33%, zaś lewostronne u 17%. Udary u osób z obecnością zmian niedokrwiennych w obszarach mózgowia zaopatrywanych przez przedni krąg unaczynienia tętniczego wystąpiły u 100% osób, przeciętnie 1-3 ($Q_1-Q_3 = 1-3$, $Me = 2$), zaś w obszarach zaopatrywanych tylnym kręgiem u 72%, przeciętnie 0-4 ($Q_1-Q_3 = 0-4$, $Me = 2$). Ogniska niedokrwienne z zakresu zaopatrzenia tętnicy przedniej mózgu wykryto u 5 osób (28%), występowanie w przeciętnej ilości 1-3 ($Q_1-Q_3 = 0-1$), mediana 0, z zakresu zaopatrzenia tętnicy środkowej mózgu wystąpiły najczęściej – u 14 osób (78%), z zakresu zaopatrzenia tętnicy tylnej mózgu zmiany wykryto u 9 osób (50%), występowanie w przeciętnej ilości 0-3 ($Q_1-Q_3 = 0-3$), mediana 1, zaś ogniska niedokrwienne z zakresu zaopatrzenia tętnicy kręgowo-podstawnej wystąpiły u 8 osób (44%), przeciętnie w ilości 0-2 ($Q_1-Q_3 = 0-2$), z medianą 1 ($Me = 1$).

Wnioski

- 1) Chorych z ciężką AS charakteryzuje statystycznie wyższa częstość występowania hiperintensywności w okołokomorowej istocie białej oraz lakun poniedokrwiennych.
- 2) Mikrokrwotoki w zakresie półkul mózgowych oraz w lokalizacji podnamiotowej są także częściej obecne u chorych z ciężką AS, ale bez istotności statystycznej.

- 3) Pozostałe cechy radiologiczne choroby małych naczyń tj. hiperintensywności w głębokiej istocie białej, poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe oraz mikrokrwawienia w strukturach głębokich mózgowia nie wyróżniają chorych z AS.
- 4) U chorych z ciężką AS stwierdza się statystycznie mniejszą objętość pólkul mózgowych oraz istoty białej pólkul, co może wiązać się z wyższą częstością występowania hiperintensywności w PVWM oraz lakun poniedokrwiennych.
- 5) Całkowita objętość mózgowia oraz całkowita objętość istoty szarej, w tym jej poszczególnych struktur - jąder podstawnych oraz wzgórz, a także objętość układu komorowego i zewnątrzkomorowych przestrzeni płynowych nie różnicuje chorych z ciężką AS od osób zdrowych.
- 6) Obserwacje powyższe nie wskazują jednoznacznie na etiopatogenezę zmian patologicznych mózgowia u chorych z ciężką AS; tym samym nie można stwierdzić, iż ich podłoże stanowi choroba małych naczyń.
- 7) Procedura TAVI przeprowadzana u chorych z AS skutkuje powstawaniem ognisk niedokrwiennych w większości przypadków.
- 8) Najczęściej ostre ogniska udarowe po zabiegach TAVI występują w liczbie kilku, o średnicy ≤ 5 mm, prawostronnie od linii pośrodkowej, w obszarze przedniego kręgu unaczynienia, głównie w obszarze zaopatrzenia tętnicy środkowej mózgu oraz po zastosowaniu zastawek samorozprężalnych.

8.1 Abstract

Introduction

The incidence of the most common acquired heart defect – aortic stenosis (AS) – increases with age, which, considering current demographic trends in Poland and Europe, makes it a social problem. The defect progresses latently, causing gradual reduction in cardiac output and generalised hypoperfusion, which are compensated for by the body defence mechanisms until the disease becomes symptomatic. Although brain structures are the most sensitive to decreased blood supply, their condition is not routinely evaluated in the AS course. Due to the ineffectiveness of pharmacotherapies, the treatment of choice is aortic valve replacement. Along with the traditional surgical aortic valve replacement (SAVR) operation, a relatively new method called transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is becoming a standard, especially in patients who cannot undergo the traditional surgical procedure due to comorbidities or age. The procedure is routinely performed without neuroprotective systems, hence the increased potential risk of complications, including those involving the brain.

Modern magnetic resonance imaging (MRI) techniques seem to be a valuable method of assessing brain structures for both the presence of chronic lesions due to hypoperfusion and fresh postoperative complications. Therefore, brain assessment in patients with severe AS and evaluation of postoperative brain lesions after TAVI were conducted.

Main Assumptions of the Study:

I Assessment of the impact of severe AS on the condition of brain structures

II Assessment of the impact of TAVI on brain structures

Detailed Aims:

1. To compare brain lesions with special focus on features of vascular diseases between patients with severe AS and age-matched individuals not suffering from circulatory conditions.
2. To compare volumetric parameters of brain structures between patients with severe AS and age-matched individuals not suffering from circulatory conditions.
3. To investigate the impact of TAVI on brain structures in patients with severe AS

Material and Methods

The control group enrolled 50 healthy volunteers (29 women, 21 men aged 60 to 90 years; average 73), while the study group included patients admitted to the Cardiosurgery Clinic of the Central Teaching Hospital of the Medical University of Lodz qualified for aortic valve replacement using TAVI, who had the procedure performed during hospital stay. The study group comprised 34 patients (17 women, 17 men aged 61 to 85 years; average 76). Each study participant had brain MRI done to assess brain structures, and in particular lesions typical of the cerebral small vessel disease: white matter hyperintensities, lacunar infarcts, enlarged perivascular spaces (ePVS), cerebral microbleeds (CMBs), as well as to carry out volumetric assessment for cerebral atrophy. Twenty-four individuals in the study group had postoperative brain MRI done after TAVI to assess postoperative ischaemic lesions using a Siemens Magnetom Avanto 1.5T MRI scanner with a 4-channel head coil.

Results

Significantly more common occurrence and more pronounced hyperintensities in the periventricular white matter (PVWM) of cerebral hemispheres were observed in the study group compared to controls. Conversely, hyperintensities in the deep white matter (DWM) were not significantly more common and their intensity was not significantly higher in the group of AS patients. It was revealed that lacunar infarcts were twice as common in the study group. Moreover, the number of lacunar infarcts per 1 person was 3 times as high in the study group. Enlarged perivascular spaces in all the examined regions: the semioval centre, basal nuclei and midbrain were as common in the study and control groups.

Comparable distributions of the intensity of those changes were observed in both the groups too. Cerebral microbleeds occurred more often in AS patients, although the difference was not statistically significant. It was revealed that both the CMBs incidence and intensity in the study and control groups were similar for all the examined regions: deep brain structures, cerebral lobes and infratentorial structures.

As for differences in volumes of brain structures, a slight but statistically significant age difference was found between the study and control groups – about 3 years on average. Differences between total brain volumes in both the groups did not show statistical significance. In a comparative analysis of the main brain compartments, a statistically significant difference was found in the volumetry of cerebral hemispheres for both the groups. The mean volume of cerebral hemispheres in patients with advanced AS was 884,46 cm³, while it was 17 cm³ bigger in the volunteer group, reaching 901,80 cm³ on average. Comparison of the volumetry of the other major regions according to the clinical division: the brainstem and cerebellum revealed statistically non-significant differences. No statistically significant differences were found in volumes of the whole grey matter and the whole white matter between the groups either. Both the compartments were on average smaller in the study group; however, the difference in the grey matter volumes was small at 4.41 cm³, whereas the absolute difference in the white matter volumes was as big as 26,78 cm³. Selected grey matter constituents: structures contained in the corpus striatum – caudate nuclei, putamina and globi pallidi, and the hippocampus did not show statistically significant differences between the analysed groups. Similarly, the difference in the volumes of the selected part of the white matter – the corpus callosum – was not statistically significant. Also, the volumes of the diencephalon and its separately analysed largest parts – the thalami – did not show statistical significance. No statistically significant relationships were observed concerning the mean volumes of the intracerebral or extracerebral fluid spaces. The investigation of the relationship of lacunar infarcts and PVWM hyperintensities being more common in the study group and the large difference in the white matter volumes between the analysed groups did not show statistical significance.

Acute ischaemic foci occurred in 75% of individuals after TAVI, with their mean number ranging from 1 to 6 ($Q_1-Q_3 = 1-6$) and the median at 4 ($Me = 4$). Due to the aortic valve prosthesis implantation mechanism, lesions occurred in 73% of patients after self-expanding valve implantation and 78% of those after valve implantation applying balloon valvuloplasty. Micro-infarcts, *i.e.* infarcts of <5 mm in diameter, occurred in 89% of cases among all ischaemic lesions, in the average number of 1-3 ($Q_1-Q_3 = 1-3$), with the median of 2 ($Me = 2$), while macro-infarcts of ≥ 5 mm in diameter, in 56% of individuals, in the mean number of 0-4 ($Q_1-Q_3 = 1-3$), with the median of 1 ($Me = 1$). More often, *i.e.* in 83% of individuals, acute ischaemic foci occurred to the right of the midline of the brain, in the average number of 1-4 ($Q_1-Q_3 = 1-4$, $Me = 2$); the lesions were less often present on the left side – in 67% of patients, in the average number of 0-2 ($Q_1-Q_3 = 0-2$, $Me = 1$). Bilateral ischaemic injuries occurred simultaneously in 50% of individuals, isolated ones on the right side – in 33%, while on the left side – in 17%. Infarcts in individuals with ischaemic lesions present in the brain regions supplied by the anterior arterial circle of Willis occurred in 100% of individuals, in the average number of 1-3 ($Q_1-Q_3 = 1-3$, $Me = 2$); and in the regions supplied by the posterior arterial circle of Willis – in 72%, in the average number of 0-4 ($Q_1-Q_3 = 0-4$, $Me = 2$). Ischaemic lesions in the regions supplied by the anterior cerebral artery were found in 5 individuals (28%), in the average number of 1-3 ($Q_1-Q_3 = 0-1$), with the median of 0; they were the most common in the regions supplied by the middle cerebral artery – in 14 individuals (78%); in the regions supplied by the posterior cerebral artery lesions were detected in 9 individuals (50%), in the average number of 0-3 ($Q_1-Q_3 = 0-3$), with the median of 1; while ischaemic foci in the regions supplied by the vertebra-basilar artery occurred in 8 individuals (44%), in the average number of 0-2 ($Q_1-Q_3 = 0-2$), with the median of 1 ($Me = 1$).

Conclusions

- 1) Patients with severe AS are characterised by statistically significantly higher incidence of hyperintensities in the periventricular white matter and lacunar infarcts.

- 2) Microbleeds in cerebral hemispheres and infratentorial structures are also more common in patients with severe AS, but without statistical significance.
- 3) The other radiological features of the cerebral small vessel disease, *i.e.* deep white matter hyperintensities, lacunar infarcts, enlarged perivascular spaces, as well as microbleeds in deep brain structures are not characteristic of patients with AS.
- 4) Statistically significantly lower volumes of cerebral hemispheres and hemispheric white matter are observed in patients with severe AS, which may be associated with more common hyperintensities in PVWM and lacunar infarcts.
- 5) The total cerebral volume and total grey matter volume, including the volume of its particular structures – basal nuclei and thalami, as well as the volume of the ventricular system and extraventricular fluid spaces do not differentiate patients with severe AS from healthy individuals.
- 6) The above observations do not unequivocally indicate the etiopathogenesis of brain lesions in patients with severe AS, hence it is not possible to confirm that they arise from the small vessel disease.
- 7) The TAVI procedure performed in patients with AS leads to the formation of ischaemic foci in a majority of cases.
- 8) Acute post-TAVI ischaemic lesions most commonly occur in the number of a few, with a diameter of ≤ 5 mm, to the right of the midline, in the regions supplied by the middle cerebral artery, as well as after using self-expanding valves.