Streszczenie pracy doktorskiej lek. Jakub Baran

Temat pracy doktorskiej: *„Association between cerebral and supraaortic arteries flow parameters and cognitive impairment in patients with aortic stenosis"*
***(„Analiza związku pomiędzy parametrami przepływu mózgowego oraz tętnic obwodowych a zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej")* – cykl publikacji**
Promotor: prof. dr hab. Anna Kabłak-Ziembicka
Promotor pomocniczy: dr hab. Jakub Podolec

Wstęp

Degeneracyjne zwężenie zastawki aortalnej (DAS) jest najczęstszą zastawkową wadą serca wymagającą interwencji w krajach rozwiniętych. W badaniach obserwacyjnych udowodniono silny związek pomiędzy wiekiem pacjentów a częstością występowania wady, co w sytuacji starzenia się społeczeństw stanowi narastające wyzwanie kliniczne.

Nasilenie zwężenia zastawki powoduje poza przeciążeniem mięśnia lewej komory, postępujący spadek ilości krwi przedostającej się do krążenia dużego, w tym do narządów krytycznych. Pogłębiający się przewlekły proces zaburzenia przepływu w tętnicach dogłowowych doprowadza do pogorszenia funkcji mózgu, w tym upośledzenia funkcji poznawczych. W związku z tym, ocena funkcji poznawczych oraz parametrów przepływu w tętnicach dogłowowych stanowi równie interesujące i aktualne wyzwanie kliniczne, jak sama ocena stopnia zaawansowania DAS. Podobnie jak degeneracja zastawki aortalnej, tak proces utraty włókien elastycznych i wzrost komponenty kolagenowej naczyń tętniczych jest związany z wiekiem i pozostałymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego prowadząc do ich narastającej sztywności. Potencjalną rolę w ocenie sztywności naczyń w postaci indeksu oporu (RI) i indeksu pulsacyjnego (PI) może odgrywać badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowowych i wewnątrzmózgowych, które jednoczasowo dostarcza dodatkowe dane pomocne w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że DAS jest chorobą postępującą, w której rozwoju i progresji uczestniczą cytokiny i czynniki zapalne związane z osteogenezą, prowadzące również do włóknienia w obrębie mięśniówki lewej komory i ściany naczyniowej.

Wreszcie, pacjenci poddani interwencjom na zastawce aortalnej wracają do ośrodków medycznych z powodu epizodów zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca i niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezwykle interesującym wydaje się zagadnienie, w jaki sposób wzajemnie wpływają na siebie biomarkery osoczowe, parametry sztywności naczyń oraz DAS.

Podsumowując, holistyczna ocena pacjentów z DAS oparta o ocenę krążenia mózgowego, funkcji poznawczych, biomarkerów osoczowych oraz sztywności naczyń stanowi potencjalne nowe podejście w procesie diagnostycznym.

Cele pracy

Celem głównym rozprawy była ocena związku pomiędzy stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej a parametrami przepływu wewnątrzczaszkowego, tętnic dogłowowych oraz funkcji poznawczych, a także próba wyodrębnienia nowych czynników sercowo-naczyniowych i markerów laboratoryjnych mających wpływ na rokowanie w populacji pacjentów z zwężeniem zastawki aortalnej.

Cele szczegółowe:

a) Ocena parametrów przepływu w tętnicach szyjnych i kręgowych, całkowitego przepływu mózgowego oraz prędkości przepływu w tętnicach koła Willisa w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej.
b) Porównanie funkcji poznawczych u pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku udaru mózgu, TIA oraz demencji na podłożu chorób neurodegeneracyjnych w zależności od przepływu mózgowego i stopnia zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.
c) Poszukiwanie wskaźników klinicznych związanych z pogorszeniem funkcji poznawczych u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
d) Próba identyfikacji markerów obrazowych i klinicznych związanych z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 2,5-letniej w zależności od stopnia zwężenia zastawki aortalnej.
e) Ocena wpływu oporu naczyniowego na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz epizody niewydolności serca w grupie pacjentów poddanych interwencji zabiegowej w zakresie zastawki aortalnej w przebiegu jej zwężenia w obserwacji 3-letniej.
f) Próba identyfikacji osoczowych i naczyniowych biomarkerów u chorych poddanych interwencjom na zastawce aortalnej w 4-letniej obserwacji.

Materiał i metodyka

Do badania włączono łącznie 278 kolejnych pacjentów z DAS. Grupę kontrolną stanowiło 137 pacjentów z czynnikami ryzyka miażdżycy, bez zwężenia zastawki aortalnej.
U chorych wykonano ocenę kliniczną, badanie echokardiograficznie, badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowowych z szczegółową oceną parametrów przepływu, ocenę psychologiczną funkcji poznawczych oraz oznaczenie wybranych osoczowych biomarkerów. W trakcie obserwacji pacjenci zostali poddaniu kontroli w aspekcie wystąpienia zdarzeń klinicznych pod postacią zgonu sercowo-naczyniowego (CVD), zawału serca, udaru mózgu (MACCE) oraz epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (HF). Okres obserwacji wyniósł do 48 miesięcy.

Wyniki

Wyniki przedstawiono w postaci 4 publikacji w czasopismach indeksowanych z listy MNiSW oraz Web of Science Core Collection.

W publikacji: **„Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment"** w porównaniu do grupy kontrolnej u pacjentów z DAS stwierdzono istotnie niższe średnie wartości przepływu mózgowego (p <0,001), wyższe średnie wartości czasu akceleracji przepływu (p <0,001), oraz istotnie wyższe wartości oporu naczyniowego (RI i PI) (p < 0,001). Natomiast nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wynikiem testów kognitywnych a zaawansowaniem DAS, jak również parametrami przepływu wewnątrzmózgowego. W analizie regresji wieloczynnikowej wiek, przewlekła choroba nerek, funkcja skurczowa lewej komory i cukrzyca były niezależenie związane z funkcjami poznawczymi.

W publikacji o tytule **„Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis"** stwierdzono, że pacjenci z DAS mają istotnie wyższe średnie wartości RI i PI w porównaniu do grupy kontrolnej (RI: 0,73 ± 0,06 vs 0,64 ± 0,05; p < 0,001; PI: 1,45 ± 0,23 vs 1,14 ± 0,16; p < 0,001). Na podstawie analizy ROC wyznaczono optymalne wartości indeksów RI i PI, które wyniosły odpowiednio: dla RI ≥ 0,7 (czułość: 80,5%, specyficzność: 78,8%) oraz dla PI ≥ 1,3 (czułość: 81,3%, specyficzność: 79,6%). W analizie wieloczynnikowej regresji krokowej wstecznej, wiek, płeć żeńska, cukrzyca i występowanie DAS, były niezależnie związane z podwyższonym oporem naczyniowym. W obserwacji odległej odnotowano 68 (16,8%) epizodów HF-MACCE. W analizie wieloczynnikowej jedynie podwyższone opory naczyniowe (RI ≥ 0,7; OR: 1,25; 95%CI: 1,13–1,37, PI ≥ 1,3; OR: 1,21; 95%CI: 1,10–1,34) i wiek (OR: 1,13; 95%CI: 1,03–1,25) wykazały niezależny związek z ryzykiem HF-MACCE.

W publikacji o tytule **„Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis"** wśród pacjentów poddanych TAVI, u których wystąpił CVD-HF u wszystkich stwierdzono przed zabiegiem podwyższone wartości oporu naczyniowego, natomiast wartości RI ≥ 0,7 i PI ≥ 1,3 stwierdzono u 80 z 90 (88,9%) pacjentów bez zdarzeń (p = 0,116). Analogicznie w grupie AVR, u 14 spośród 15 (93,3%) pacjentów ze złożonym punktem końcowym obserwowano podwyższone wartości oporu naczyniowego w porównaniu do 79 z 112 (70,5%) pacjentów bez zdarzenia (p = 0,061). W analizie przeżycia Kaplana-Mayera stwierdzono roczne przeżycie wynoszące 90,5% dla pacjentów z RI ≥ 0,7 i PI ≥ 1,3 w porównaniu do 97,1% dla tych z prawidłowym oporem naczyniowym. Natomiast w 3-letnim okresie obserwacji dane te wyniosły: 78% i 97,1% (p = 0,014). W jednoczynnikowej analizie ryzyka metodą Coxa podwyższony opór naczyniowy (HR: 7,97; p = 0,04) oraz wiek (HR: 1,05; p = 0,024) były związane z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, czego nie uzyskano w analizie wieloczynnikowej.

W publikacji o tytule: **„Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes"** wykazano związek pomiędzy zaawansowaniem DAS a wartościami biomarkerów osoczowych: IL-6Rα (r = 0,306, p<0,001), uPAR (r = 0,184, p=0,032) i NT-proBNP (r = -0,389, p<0,001). Osoczowe stężenia ET-1 oraz Gal-3 były silnie związane z wartościami sztywności naczyniowej (r = 0,674; p < 0,001; r = 0,724; p < 0,001). Spośród 137 pacjentów, 20 zakwalifikowano do zabiegu TAVR, 88 do SAVR i 29 do OMT. U chorych zakwalifikowanych do TAVR w porównaniu do pozostałych stwierdzono istotnie wyższe wartości ET-1, Gal-3 oraz parametry oporu naczyniowego. W trakcie obserwacji częstość CVD była najwyższa w grupie TAVR (35%) w porównaniu do pacjentów z SAVR (8%) i OMT (10,3%) (p = 0,004). W wieloczynnikowym modelu ryzyka Coxa ET-1 była związana z podwyższonym ryzykiem CVD (HR: 25,1; p = 0,047). Dla wartości stężenia Gal-3 > 11.5 ng/ml ryzyko incydentów CHF było 12% wyższe w porównaniu do niższych wartości (HR: 1,12; 95%CI: 1,01-1,25; p = 0,033).

Wnioski

Na podstawnie wyników zaprezentowanych publikacji wyciągnięto następujące wnioski:

1. U pacjentów z umiarkowanym i ciężkim degeneracyjnym zwężeniem zastawki aortalnej stwierdza się istotnie obniżony całkowity przepływ mózgowy.
2. Obserwuje się związek pomiędzy pogorszeniem funkcji poznawczych w populacji pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej a wiekiem, niewydolnością nerek, upośledzoną funkcją skurczową lewej komory oraz cukrzycą, natomiast nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy wynikami testów kognitywnych a parametrami przepływu mózgowego.
3. Pomimo spadku przepływu obwodowego, indeksy sztywności naczyniowej: oporowy i pulsacyjny są znamiennie wyższe w grupie pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w porównaniu do pacjentów bez zwężenia zastawki aortalnej, co świadczy o nasilonym remodelingu ściany naczyń.
4. Podwyższone wartości oporów naczyniowych są niezależnym czynnikiem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgonu i epizodów dekompensacji krążenia niezależnie od metody wybranej do leczenia stenozy aortalnej (TAVR lub SAVR).
5. Wpływ sztywności naczyniowej na rokowanie odległe utrzymuje się jeszcze w długim okresie po interwencji na zastawce.
6. Pacjentów kwalifikowanych do TAVR charakteryzuje nie tylko wyższa częstość chorób współistniejących i bardziej zaawansowany wiek, ale również znamiennie częściej podwyższone wartości sztywności naczyń oraz wyższe wartości osoczowych białek odpowiedzialnych za kalcyfikację zastawki aortalnej, wazokonstrykcję naczyń i uszkodzenie miokardium.
7. Osoczowe stężenia Gal-3 i ET-1 silnie korelują z parametrami sztywności naczyń, co wskazuje na zależność pomiędzy cytokinami a regulacją napięcia obwodowego naczyń.

8. Endotelina-1 wykazała swoją przydatność w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu sercowo-naczyniowego, a galektyna-3 w niewydolności serca wymagającej leczenia wewnątrzszpitalnego.
9. Włączenie do procesu diagnostyczno-terapeutycznego oznaczeń ET-1, Gal-3 oraz sztywności naczyń może być ważnym dodatkowym elementem w ocenie rokowania, w ocenie ryzyka CVD i dekompensacji krążenia u chorych ze stenozą zastawki aortalnej.

Summary

Introduction

Degenerative aortic stenosis (DAS) is the most prevalent growth-up valvular heart disease. The incidence of DAS is steadily growing, along with the rising life expectancy, and the global population ageing phenomenon. DAS progresses through a couple of decades, before it eventually reaches the point of severe, symptomatic valve disease, eventually requiring an interventional treatment (surgical, SAVR, or transcatheter, TAVR).

Initially small aortic valve leaflets calcifications tend to accumulate. Importantly, DAS as gradual processes, involves a number of cytokines and inflammatory biomarkers, including ostegenesis factors that are responsible for the further valve calcification. Additionally, mentioned biomarkers are postulated in the left ventricle myocardium injury and the arterial wall fibrosis. Eventually, DAS leads to the left ventricle overload, the pulmonary hypertension, and the atrial arrhythmia.

On the other hand, progressing DAS results in a decrease in systemic blood flow, and the reduction of the blood supply to target organs. To adjust to flow decrease, changes in the arterial wall are expected to prevent the peripheral circulation decrease. Regretfully, progressing blood flow reduction in supraaortic arteries may result in deterioration of the brain functions, including cognitive decline. In line, the process of aortic valve degeneration, occurs in parallel to the elastic fibers loss and increasing collagen components accumulation in arterial walls leading to the increased arterial resistance. The later correlates with age and the other cardiovascular risk factors. Resistive (RI) and pulsatile (PI) indices measured by supraaortic arteries ultrasonography may play potential role in vascular stiffness assessment.
Despite an ultimate intervention on the aortic valve, patients show-up at medical centers due to episodes of the chronic heart failure exacerbations and adverse cardiovascular events.

The issue of the potential correlations between serum biomarkers, vascular stiffness, and peripheral blood flow decrease in patients with aortic stenosis is underestimated, making it a very interesting research area to be explored.

In summary, holistic assessment of DAS patients may be improved through the employment of cerebral circulation, cognitive function, serum biomarkers and vascular

stiffness assessment, which may provide with a novel approach for the diagnostic and therapeutic decision-making process in patients with DAS.

Aims

The main aim of Phd dissertation was to assess potential correlations between DAS severity, intracranial and supraartic arterial flow parameters and cognitive function. Additionally, the evaluation of novel cardiovascular and laboratory parameters potentially associated with prognosis in DAS was undertaken.

Detailed aims

a) The assessment of the blood flow parameters in carotid and vertebral arteries, a total cerebral blood flow and velocities in Willis circle depending on aortic stenosis severity
b) Cognitive function comparison in patients with a negative medical history of ischemic cerebral events and neurodegeneration with regard to cerebral blood flow and DAS severity
c) The attempt to identify clinical risk factors related to cognitive decline in DAS
d) The attempt to identify clinical and imaging parameters associated with risk of cardiovascular events in 2.5 years follow–up depending on the DAS severity
e) Prospective assessment of vascular stiffness impact on the incidence of cardiovascular death and heart failure episodes following intervention on DAS during 3-years follow-up period
f) The attempt to identify serum and vascular biomarkers potentially associated with a 4-year outcomes following intervention on the aortic valve.

Material and Methods

A total number of 278 consecutive patients with DAS was recruited. Control group consisted of 137 patients with cardiovascular risk factors, but no aortic stenosis. The diagnostic work-up contained: clinical evaluation, echocardiography, doppler ultrasonography of carotid and vertebral arteries, cognitive function and serum biomarkers assessment. Patients were followed-up for up to 48 months for primary outcomes of cardiovascular death (CVD), major adverse cardiac and cerebral events (MACCE) and heart failure (HF) requiring hospitalization.

Results

The results are presented in 4 peer-reviewed publications in PubMed-listed journals.

In the article, entitled **„Assessment of the Willis circle flow changes and the severity of degenerative aortic stenosis and cognitive impairment”** compared with controls, mean cerebral blood flow (CBF) in DAS group was lower ($p < 0.001$), flow acceleration time (AT), respectively ($P < 0.001$) and vascular stiffness indices (RI i PI) ($p < 0.001$) were higher. Neither MoCA nor MMSE scores were predictable by DAS severity grade. Both MMSE and MoCA scores did not differ according to cerebral flow parameters. In multivariable regression analysis,

age, renal failure, left ventricular ejection fraction and diabetes, yet not CBF parameters, were independently associated with cognitive function.

In the article, entitled **„Importance of Increased Arterial Resistance in Risk Prediction in Patients with Cardiovascular Risk Factors and Degenerative Aortic Stenosis"** RI and PI values in patients with DAS compared to CRF were significantly higher, with optimal cut-offs discriminating arterial resistance of ≥ 0.7 for RI (sensitivity: 80.5%, specificity: 78.8%) and ≥ 1.3 for PI (sensitivity: 81.3%, specificity: 79.6%). Age, female gender, diabetes, and DAS were all independently associated with increased resistance. During the follow-up period, 68 (16.8%) episodes of HF-MACCE occurred. High RI (OR: 1.25; 95%CI: 1.13–1.37), high PI (OR: 1.21; 95%CI: 1.10–1.34) and age (OR: 1.13; 95%CI: 1.03–1.25) were associated with risk of HF-MACCE.

In the article, entitled **„Association of Increased Vascular Stiffness with Cardiovascular Death and Heart Failure Episodes Following Intervention on Symptomatic Degenerative Aortic Stenosis"** increased vascular stiffness (VS) was found in 100% of TAVI patients with adverse event vs. 88.9% event-free TAVI patients (p = 0.116), and in 93.3% of AVR patients with event vs. 70.5% event-free (p = 0.061). Kaplan–Mayer free-survival curves at 1-year and 3-year follow-up were 90.5% vs. 97.1 % and 78% vs. 97.1% for patients with increased vs. lower VS. (p = 0.014). In univariate Cox analysis, elevated VS (HR: 7.97; p = 0.04) and age (HR: 1.05; p = 0.024) were associated with risk of adverse outcomes; however, both failed in Cox multivariable analysis.

In the article, entitled: **„Serum and vascular stiffness biomarkers associated with the severity of degenerative aortic valve stenosis and cardiovascular outcomes"** DAS severity showed correlations with IL-6Rα (r=0.306, p<0.001), uPAR (r=0.184, p=0.032), and NT-proBNP (r=-0.389, p<0.001). Levels of ET-1 and Gal-3 were strongly correlated with VS parameters (r = 0.674, p<0.001; r = 0.724, p<0.001). Out of 137 patients, 20 were referred to TAVR, 88 to SAVR, and 29 to OMT. In TAVR patients, the highest levels of ET-1, Gal-3 and VS were found as compared to other patients. The highest incidence of CVD was observed in patients who underwent TAVR (35%), compared to SAVR (8%) and OMT (10.3%) (p=0.004). In a multivariate Cox proportional hazard analysis, ET-1 occurred predictive of CVD risk (HR: 25.1; p=0.047), while Gal-3>11.5 ng/mL increased risk by 12% of CHF exacerbation episodes requiring hospital admission (HR: 1.12; 95%CI: 1.01-1.25; p = 0.033).

Conclusions

The obtained results allowed following conclusions:

1. In patients with moderate to severe DAS significantly lower total cerebral blood flow was found, compared to patients without DAS.

2. In patients with DAS, a cognitive impairment was independently associated with older age, renal function failure, left ventricle ejection fraction and diabetes mellitus, whereas there was no association with cerebral flow parameters.

3. Despite blood flow reduction observed in DAS, vascular stiffness parameters are significantly increased compared to patients without DAS, this indicates severe arterial wall remodeling

4. Vascular stiffness parameters are independent risk factors of cardiovascular events: cardiovascular death and heart failure exacerbation events, regardless of performed intervention type (TAVR or SAVR)

5. Vascular stiffness parameters assessed before intervention on DAS, still contribute to adverse cardiovascular events, long after valve replacement.

6. Patients referred to TAVR are not only older, and they present more comorbidities, but also they are characterized with higher vascular stiffness and serum biomarkers levels responsible for aortic valve calcification, vascular constriction and myocardial injury.

7. Gal-3 and ET-1 serum level correlates well with vascular stiffness parameters, confirming relation with peripheral vascular remodeling.

8. ET-1 showed an important role in cardiovascular death prediction, while Gal-3 in heart failure exacerbation episodes requiring hospital re-admissions.

9. The routine measurements of ET-1, Gal-3 and vascular stiffness may have an important additive role in the assessment of cardiovascular prognosis in DAS patients.