

Cardiac and vascular riskfactors in stroke : the role of cardiac valve calcification and silent brain infarcts

Citation for published version (APA):

Boon, A. E. (1996). *Cardiac and vascular riskfactors in stroke : the role of cardiac valve calcification and silent brain infarcts*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19960628ab>

Document status and date:

Published: 01/01/1996

DOI:

[10.26481/dis.19960628ab](https://doi.org/10.26481/dis.19960628ab)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



The aim of this thesis is to highlight silent brain infarcts and to study a possible role of cardiac valve calcifications as a cardioembolic stroke mechanism.

A review of these topics is given in Chapter 1. The concept of silent infarcts and their relation with symptomatic stroke mechanisms especially cardioembolic stroke is discussed. Silent infarcts are clinically silent hypodense lesions on CT or MRI. Dependent on whether CT or MRI was used, and on patient groups, their prevalence varies between approximately 10 and 90%. Silent infarcts have been found in selected healthy elderly volunteers, in patients with atrial fibrillation, and in patients presenting with a TIA or cerebral infarct. Previous reports suggested that the presence of, especially multiple, silent infarcts was typical of an underlying cardiac source of emboli, "spraying" large numbers of very small emboli into the different cerebral vascular territories. Apart from the accumulating cerebral damage, which might ultimately lead to vascular dementia, silent infarcts have been reported as prognostic unfavorable in patients with a symptomatic brain infarct. They also have been associated with atherosclerotic disease, especially carotid stenosis. Some investigators advocate to consider asymptomatic carotid endarterectomy in patients with silent infarcts.

However, first, previous studies were done on selected patient subgroups or results were not adjusted for cardiac and vascular risk factors, thus not allowing conclusions about their cause. Second, because it is plausible that symptomatic and silent infarcts in the same patient have a similar underlying cause, the significance of silent infarcts may differ with the index stroke subtype.

Infiltration of aortic valve tissue with deposits containing calcium (aortic valve calcification) is found in young patients with rheumatic valvular damage, middle aged patients with congenital bicuspid valves, and in elderly patients with atherosclerotic disease. Although the exact mechanism is unclear, high valvular stress e.g. in hypertension, may play a role. Release of calcified material with subsequent embolism is rare except when the valve is manipulated during cardiac surgery or catheterisation. Reports of spontaneous embolisation in systemic or carotid artery territories are sparse, but consistent. However, there is much evidence to believe that aortic valve calcification is a form of atherosclerosis, which in itself is a risk factor for stroke.

These considerations also apply to calcification of the mitral annulus, with the exception that there is evidence from large epidemiological studies for a two to fourfold increase of the risk in stroke in such patients, but the independent contribution of general vascular riskfactors especially carotid atheromatosis remains to be determined.

Chapter 2 presents a prospective series of 755 patients presenting with a first supratentorial ischemic stroke, in which silent infarcts were investigated, and found in 27% of the patients. We analysed the cardiac and vascular risk factors independently associated with silent infarcts, and we investigated whether subtypes of silent infarcts were associated with certain index stroke subtypes. 82% of silent infarcts were small deep (lacunar) infarcts, and were significantly stronger associated with a lacunar than atherothrombotic (odds ratio: 1.97; P-value: 0.00) or cardioembolic (odds ratio: 2.71; P = 0.00) index stroke. The minority of silent infarcts were territorial types, equally but stronger associated with cardioembolic or atherothrombotic index stroke, than with lacunar index stroke (P = 0.04). Age and hypertension, but not carotid stenosis were only independently associated with silent lacunar infarcts (P = 0.01). Multiple silent infarcts were not associated with a possible cardioembolic source.

In conclusion, the silent and first symptomatic small deep infarcts in the same patient may have a common underlying mechanism, presumably small-vessel vasculopathy, whereas cardiogenic embolism or large vessel thromboembolism are the most likely cause in both silent and first symptomatic territorial infarcts. Single or multiple silent infarcts do not predict a cardioembolic stroke mechanism in first symptomatic supratentorial brain infarcts. As silent infarcts do not predict carotid embolic stroke cause in first symptomatic brain infarcts, the decision on carotid endarterectomy should not depend on their presence. Silent infarcts do not affect the degree of initial handicap, 30-days case fatality or one-year mortality.

Chapter 3 reports the results of an investigation of risk factors associated with mitral annulus calcification in 657 patients, and aortic valve calcification in 815 patients, compared with 568 control patients, as there is discussion about whether the valve calcification is a marker of generalized atherosclerosis. Increasing age, hypertension and enlarged left atrium were strongly associated with each of the valvular calcifications (P = 0.0). Hypercholesterolemia was associated with each of the valvular calcifications, although just

significantly only with mitral annulus calcification ($P = 0.02$). Female gender and diabetes mellitus were significantly associated with mitral annulus calcification ($p = 0.0$), but not with calcified aortic stenosis.

The results confirm our hypothesis that the valve calcifications are expressions of atherosclerotic disease on different predilection sites and not a primary degenerative process.

Chapter 4 describes an analysis of the risk of stroke in the follow up of a cohort of 815 patients with aortic valve calcification or calcified aortic stenosis. Twenty-four (8%) patients with aortic valve calcification, 24(5%) patients with calcified aortic stenosis, and 27(4%) controls had a stroke in the followup period. Neither of the valve calcifications were associated with stroke of any type, or with the presence of silent brain infarcts. The only risk factors strongly associated with stroke in these series were hypertension and symptomatic or asymptomatic carotid stenosis ($P = 0.0$).

In conclusion, aortic valve calcification and calcified aortic stenosis are no independent risk factors for stroke, but markers of atherosclerosis, which agrees with the conclusions of Chapter 3.

Chapter 5 discusses the analysis of the risk of stroke in a cohort of 657 patients with mitral annulus calcification, compared with 562 control patients.

Fifty-one patients with mitral annulus calcification (7%) and 27 controls (5%) had a stroke in the followup period. Only hypertension and any carotid stenosis ($P = 0.0$), but not mitral annulus calcification were strongly associated with stroke. The valve calcification was not associated with any stroke subtype or with the presence of silent infarcts. Mitral annulus calcification, like aortic valve calcification, is a marker of generalised atherosclerotic disease and not a cardiac source of emboli. The strongly increased risk of stroke in those patients reported in previous studies, is the result of confounding by concomitant risk factors for stroke, especially carotid atheromatosis.

Samenvatting



Het doel van dit proefschrift is enerzijds de bestudering van twee hartafwijkingen die als een bron van embolieën worden beschouwd: kalkvorming in de annulus mitralis en in de aortaklep; anderzijds de analyse van een verschijnsel dat wordt beschouwd als een indicator voor de aanwezigheid van een cardiale emboliebron: asymptomatische herseninfarcten. De resultaten van drie prospectieve onderzoeken worden in dit proefschrift beschreven.

In hoofdstuk 1 volgt een overzicht van de daarna besproken onderwerpen. Het concept van een mogelijke samenhang tussen asymptomatische herseninfarcten en symptomatische, in het bijzonder cardioembolische herseninfarcten, wordt besproken. Asymptomatische herseninfarcten zijn klinisch niet waargenomen tekenen van eerdere infarcering op CT of MRI. De prevalentie varieert tussen 10 en ongeveer 90%, afhankelijk van de detectiemethoden en de patiëntengroep. Ze worden gevonden bij gezonde proefpersonen, bij patiënten met boezemfibrilleren, en bij patiënten met een TIA of herseninfarct. De aanwezigheid van asymptomatische herseninfarcten, in het bijzonder wanneer er meerdere tegelijk worden gevonden, zou volgens sommigen specifiek zijn voor een onderliggende cardiale emboliebron, die als het ware microscopisch kleine embolieën sproeit. Naast cumulatie van cerebrale schade door succesieve embolieën, die uiteindelijk kan leiden tot multi-infarct dementie, zouden asymptomatische infarcten een slechte prognose inhouden bij een patiënt die tegelijk ook een symptomatisch infarct heeft. Asymptomatische infarcten werden ook geassocieerd met atherosclerose, vooral met carotis stenose. Sommige onderzoekers propageren daarom *carotis desobstructie* bij patiënten met asymptomatische herseninfarcten.

Eerdere onderzoeken werden echter in geselecteerde patiëntengroepen verricht, of resultaten werden niet gecorrigeerd voor cardiovasculaire risicofactoren, en lieten daarom geen definitieve conclusies toe over de betekenis van asymptomatische herseninfarcten. Omdat het aannemelijk is dat symptomatische en asymptomatische herseninfarcten bij dezelfde patiënt ook dezelfde oorzaak hebben, kan hun betekenis variëren met het type symptomatische herseninfarct.

Calciuminfiltraties in aortakleppen worden gevonden bij jonge patiënten met reumatisch hartkleplijden, bij patiënten van middelbare leeftijd met congenitaal bicuspidale aortakleppen, en bij ouderen met atherosclerose (tricuspidale aortasclerose). Het precieze mechanis-

me is onduidelijk, maar een verhoogde belasting van het klep apparaat, zoals voorkomt bij hypertensie, kan een rol spelen. Embolisatie van verkalkt materiaal afkomstig van een aortaklep is zeldzaam, maar komt voor bij manipulaties van de klep, zoals bij hartcatheterisaties en hartoperaties. Er zijn consistente, maar schaarse meldingen van embolieën met calcium bevattend materiaal, in carotis stroomgebieden bij patiënten met aortaklep calcificaties. Deze kunnen echter ook het gevolg zijn van atherosclerose, wat sterk met hartklepverkalkingen is geassocieerd. Deze associatie is zo sterk, dat wel wordt beweerd dat hartklepverkalking een vorm van atherosclerose is.

Deze overwegingen zijn ook grotendeels van toepassing op mitraal annulus calcificatie, zij het dat er goede epidemiologische onderzoeken zijn gedaan, die een verdubbeld tot viervoudig verhoogd risico voor het krijgen van een herseninfarct vinden bij patiënten met mitraal annulus calcificatie.

Een gemeenschappelijk kenmerk van alle onderzoeken naar het effect van hartklepverkalkingen op het risico voor een herseninfarct is de beperkte correctie voor de aanwezigheid van andere factoren die zowel samengaan met hartklepverkalkingen als ook zelf het risico van een herseninfarct verhogen (confounders).

In hoofdstuk 2 presenteren we een prospectief onderzoek bij 755 patiënten met een eerste supratentoriëel gelegen herseninfarct, bij wie we asymptomatische herseninfarcten bestudeerden, die voorkwamen bij 27% van de patiënten. We analyseerden cardiovasculaire risicofactoren die waren geassocieerd met asymptomatische herseninfarcten, en we onderzochten of sommige typen daarvan samengingen met sommige typen symptomatische infarcten. De meeste asymptomatische herseninfarcten waren lacunair (82%), en waren significant sterker geassocieerd met symptomatische lacunaire dan atherothrombotische (odds ratio: 1.97; p-value: 0.00) of cardioembolische (odds ratio: 2.71; p=0.00) herseninfarcten. De minderheid van asymptomatische herseninfarcten was corticaal, en even sterk geassocieerd met cardioembolische als atherothrombotische symptomatische herseninfarcten, maar minder met lacunare symptomatische herseninfarcten (p=0.04). Leeftijd en hypertensie, maar niet carotis stenose, waren uitsluitend geassocieerd met asymptomatische lacunaire herseninfarcten (p = 0.01) Multipele asymptomatische herseninfarcten waren niet met een cardiale emboliebron geassocieerd.

We concluderen, dat asymptomatische en symptomatische herseninfarcten bij dezelfde patiënt waarschijnlijk eenzelfde oorzaak hebben: bij symptomatische en asymptomatische lacunaire infarcten is de waarschijnlijke oorzaak micro-angiopathie, terwijl een cardioembolisch mechanisme of carotisatheromatose bij zowel symptomatische als asymptomatische corticale infarcten de oorzaak kan zijn. Asymptomatische herseninfarcten, al dan niet multipel, zijn niet voorspellend voor een eventuele onderliggende cardiale emboliebron bij een eerste supratentoriëel gelegen symptomatisch herseninfarct. Ze vergroten ook niet de kans, dat een onderliggende carotisstenose de oorzaak van het symptomatische infarct is. De beslissing om over te gaan tot carotischirurgie dient daarom niet te worden geleid door de aanwezigheid van een of meer asymptomatische herseninfarcten. De invaliditeit in het acute stadium na het herseninfarct, of de mortaliteit in de eerste maand of het eerste jaar, worden door de aanwezigheid van asymptomatische herseninfarcten niet beïnvloed.

In hoofdstuk 3 presenteren we de resultaten van een risicofactoren-onderzoek bij 657 patiënten met mitraal annulus calcificatie, en 815 patiënten met aortaklep verkalking, vergeleken met 562 gerandomiseerde referentiepatiënten. Leeftijd, hypertensie, hypercholesterolemie, en een vergroot linker atrium waren meer of minder sterk geassocieerd met elk van de hartklepverkalkingen ($P = 0.0$). Vrouwelijk geslacht en diabetes mellitus waren significant geassocieerd met mitraal annulus calcificatie en aortaklepverkalking zonder stenose ($P = 0.0$).

De resultaten bevestigen onze hypothese, dat de hartklepverkalkingen een vorm van vaatlijden representeren die toeslaat op predilectieplaatsen, en niet een primaire degeneratieve aandoening.

In hoofdstuk 4 beschrijven we een analyse van het risico van een herseninfarct tijdens de follow up van een cohort van 815 patiënten met aortaklepverkalking. Vierentwintig (8%) patiënten met aortaklepverkalking, vierentwintig (5%) patiënten met verkalkte aortastenose, en 27 (4%) patiënten uit de controlegroep kregen een herseninfarct in de follow up. Geen van de klepcalcificaties was geassocieerd met een herseninfarct in de follow up van welk type dan ook, of met de aanwezigheid van asymptomatische herseninfarcten. De enige risicofactoren die in deze studie sterk het risico op een herseninfarct bepaalden waren hypertensie en carotisstenose (om het even aan welke kant, dus of symptomatisch of asymptomatisch ($P = 0.0$)).

In overeenstemming met de bevindingen beschreven in hoofdstuk 3, concluderen we dat aortaklepcalcificatie met of zonder stenose geen onafhankelijke risicofactor is voor een herseninfarct, maar een uiting of een vorm van atherosclerose.

In hoofdstuk 5 beschrijven we een soortgelijke analyse als in hoofdstuk 4, maar dan bij een cohort van 657 patiënten met mitraal annulus calcificatie, in vergelijking met 562 controle patiënten.

Eenenvijftig patiënten met mitraal annulus calcificatie (7%) en 27 controlepatiënten (5%) kregen een infarct in de follow up. Alleen hypertensie en carotisstenose ($P = 0.0$), maar niet mitraal annulus calcificatie, waren sterk met het optreden van een herseninfarct in de follow up geassocieerd. De hartklepcalcificatie was niet met enig subtype symptomatisch of asymptomatisch herseninfarct (corticaal of lacunair) geassocieerd. We concluderen, dat noch een mitraal annulus calcificatie, noch een aortaklepcalcificatie, een risicofactor is voor een herseninfarct, maar een symptoom is van gegeneraliseerd vaatlijden. Wij menen dat het grote risico voor het krijgen van een herseninfarct, beschreven in eerdere studies, moet worden toegeschreven aan confounding factoren.