

Left atrial coupling index: the new predictor of outcome in severe aortic stenosis

Coupling index ľavej predsieni: nový klinický prediktor závažnej aortálnej stenózy

Vachalcová M¹, Porubán T¹, Kurečko M¹, Sieradzka KA¹, Jakubová M¹, Valočik G¹, Barbierik K², Schusterová I¹

I. Klinika kardiológie LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Vachalcova M, Poruban T, Kurecko M, Sieradzka KA, Jakubova M, Valocik G, Barbierik K, Schusterova I. **Left atrial coupling index: the new predictor of outcome in severe aortic stenosis.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):250–255

Abstract. *Objectives:* Severe symptomatic aortic stenosis is associated with worse prognosis. The aim of our study was to determine the relationship between the new echocardiographic parameter, left atrial coupling index (LACI) and standard clinical and echocardiographic parameters in patients with severe symptomatic aortic stenosis: at the same time to determine its role in the diagnostic algorithm of patients with severe aortic stenosis.

Methods: 40 patients with confirmed severe aortic stenosis were retrospectively enrolled in the study. LACI was determined based on the ratio of left atrial volume indexed to body surface area (LAVI) to a' measured by tissue Doppler echocardiography (DTI) in the septal margin of the mitral annulus. We followed the correlation of LACI with standard clinical and echocardiographic parameters of aortic stenosis.

Results: LACI values significantly positively correlated with the progression of symptoms expressed by the NYHA functional group ($r = 0.7$; $p < 0.001$) and negatively correlated with a LV ejection fraction ($r = -0.70$; $p < 0.0003$), mean and peak aortic valve gradient ($r = -0.59$; $p < 0.003$ and $r = -0.55$; $p < 0.007$, respectively). No statistically significant relationship to other selected clinical and echocardiographic parameters was demonstrated.

Conclusion: LACI significantly correlates with symptom progression and reduced left ventricular systolic function in the group of patients with severe aortic stenosis. This parameter has the potential to predict the clinical outcomes and could be included in the diagnostic algorithm of patients with severe aortic stenosis. Fig. 2, Tab. 2, Ref. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: aortic stenosis – left atrial coupling index – echocardiography – parameters

Vachalcová M, Porubán T, Kurečko M, Sieradzka KA, Jakubová M, Valočik G, Barbierik K, Schusterová I. **Coupling index ľavej predsieni: nový klinický prediktor závažnej aortálnej stenózy.** Cardiology Lett. 2021;30(5 – 6):250–255

Abstrakt. *Ciele:* Závažná symptomatická aortálna stenóza sa spája s horšou prognózou. Cieľom našej práce bolo určiť vzťah medzi novým echokardiografickým parametrom, coupling indexom ľavej predsieni (LACI) so štandardnými klinickými a echokardiografickými parametrami u pacientov so závažnou aortálnou stenózou. Zároveň stanoviť jeho úlohu v diagnostickom algoritme pacientov so závažnou aortálnou stenózou.

Metódy: Do štúdie bolo retrospektívne zaradených 40 pacientov s potvrdenou závažnou symptomatickou aortálnou stenózou. Na základe pomeru hodnoty objemu ľavej predsieni indexovanej na povrch tela (LAVI) a a' meranej pomocou tkanivovej dopplerovskej echokardiografie (DTI) v oblasti septálneho okraja mitrálneho anulu bol stanovený LACI. Sledovali sme koreláciu LACI so štandardnými klinickými a echokardiografickými parametrami aortálnej stenózy.

Z ¹I. Kliniky kardiológie LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice a ²Siemens Healthineers, Košice, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 16. decembra 2021; prijaté dňa 22. decembra 2021

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Marianna Vachalcová, PhD., I. Klinika kardiológie LF UPJŠ a VÚSCH, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: marianna.vachalcova@gmail.com

Výsledky: Hodnoty LACI štatisticky významne pozitívne korelovali s progresiou symptómov, vyjadrených funkčnou triedou NYHA ($p < 0,001$) a negatívne korelovali s ejekčnou frakciou ĽK ($r = -0,70$; $p < 0,0003$), stredným a vrcholovým gradientom prietoku cez aortálnu chlopu ($r = -0,59$; $p < 0,003$ a $r = -0,55$; $p < 0,007$, v tomto poradí). Nebol dokázaný štatisticky významný vzťah k ostatným vybraným klinickým a echokardiografickým parametrom.

Záver: LACI významne koreluje s progresiou symptómov a poklesom systolickej funkcie ľavej komory v skupine pacientov so závažnou aortálnou stenózou. Tento parameter má potenciál v predikcii klinických zmien a v budúcnosti by mohol byť zahrnutý do diagnostického algoritmu pacientov so závažnou aortálnou stenózou. Obr. 2, Tab. 2, Lit. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

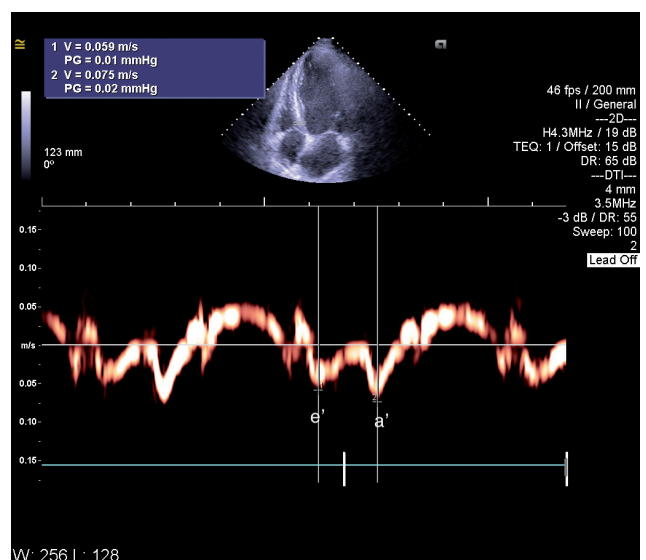
Kľúčové slová: aortálna stenóza – coupling index ľavej predsieni – echokardiografia – parametre

Aortálna stenóza (AS) je v Európe najčastejšou chlopňovou chybou a spája sa so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Vzhľadom na starnutie populácie sa jej prevalencia rýchlo zvyšuje (1). Progresia stupňa závažnosti AS vedie k zvýšeniu afterloadu, hypertrofii a fibróze ľavej komory (ĽK) a následne k jej systolickej a/alebo diastolickej dysfunkcii (2). Správne načasovanie náhrady aortálnej chlopne, chirurgicky alebo transkatétrovo, je veľmi dôležité. Okrem echokardiografických a laboratórnych parametrov rozhoduje aj symptomatológia pacientov. Štrukturálne zmeny však môžu nastať ešte pred objavením sa symptómov alebo systolickej dysfunkcie ĽK, preto je veľmi dôležité nájsť citlivý marker, ktorého zmeny sú prítomné už v skorom štádiu ochorenia. Funkčné zmeny ľavej predsieni (ĽP) sú pri závažnej AS signifikantne asociované so zvýšeným výskytom srdcového zlyhávania, mortality a nutnosti náhrady aortálnej chlopne (3). Pokiaľ je nám známe, doteraz nebol publikovaný žiaden článok, ktorý by stanovil úlohu LACI, nového prognostického echokardiografického parametra odrážajúceho funkciu ĽP, v diagnostickom algoritme pacientov so závažnou AS. Zamerali sme sa preto na koreláciu LACI so štandardnými klinickými a echokardiografickými parametrami a jeho diagnostický potenciál v skupine pacientov so závažnou AS.

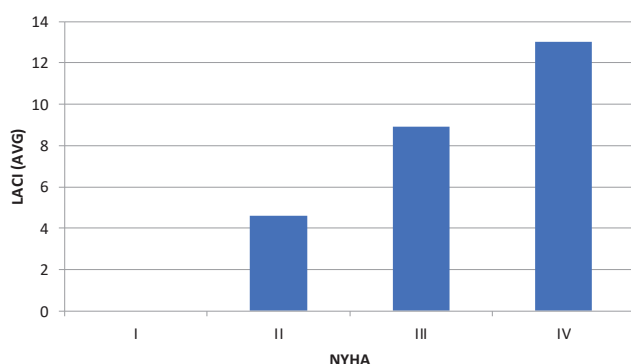
Materiál a metódy

Do sledovania boli zahrnutí pacienti hospitalizovaní na I. Klinike kardiológie Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s. v období od januára 2017 do decembra 2019. Každý pacient absolvoval 2D a 3D TTE a TEE vyšetrenie použitím echokardiografického prístroja Siemens SC2000. Medzi inklúzne kritériá patrili: 1. vek nad 18 rokov; 2. potvrdená závažná symptomatická AS; 3. sínusový rytmus; 4. zaznamenané hodnoty LAVI a DTI a' pri echokardiografickom vyšetrení. Exklúzne kritériá boli fibrilácia predsiení, nekontrolovaná arteriálna hypertenzia, minimálne stredne závažná mitrálna regurgitácia alebo mitrálna stenóza, minimálne stredne závažná pridružená aortálna regurgitácia, primárna trikuspidálna regurgitácia, infiltratívne ochorenie (amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza), hypertrofická kardiomyopatia a predchádzajúca náhrada aortálnej chlopne.

Zostavili sme zoznam hlavných klinických a echokardiografických parametrov hodnotiacich stupeň závažnosti AS. Symptómy boli hodnotené na základe klasifikácie New York Heart Association (NYHA). Zaznamenal sa výskyt stenokardií a synkopy. Echokardiografické premenné boli analyzované retrospektívne off line z archivovaných nahrávok. Merania uskutočnil skúsený echokardiografista. Ejekčná frakcia (EF) ĽK, objem ĽK na konci diastoly (EDV) a systoly (ESV) boli získané modifikovaným Simpsonovým pravidlom. Masu ĽK a jej indexovanú hodnotu (indexovaná na plochu povrchu tela v m^2) sme vypočítali použitím vzorca podľa Devereux et al. Diastolická funkcia ĽK bola určená prostredníctvom pulzného dopplerovského vyšetrenia prietoku cez mitrálnu chlopu. Merala sa vrcholová rýchlosť vlny E (vlna skorého plnenia), deceleračný čas vlny E a vrcholová rýchlosť vlny A (vlna neskorého plnenia daná predsieňovou kontrakciou).



Obrázok 1 Hodnotenie vrcholovej rýchlosti myokardu v oblasti septálneho okraja mitrálného prstenca v skoréj diastole komôr (e') a v neskoréj fáze diastoly (v čase kontrakcie predsieni: a') použitím tkanivovej dopplerovskej echokardiografie. Zdroj: Oddelenie funkčnej diagnostiky, VÚSCH, a. s., Košice



Obrázok 2 Priemerná hodnota LACI v jednotlivých funkčných triedach NYHA

LACI – coupling index ľavej predsieni, NYHA – New York Heart Association

Rýchlosť myokardu v oblasti septálneho okraja mitrálneho anulu v systole komôr (Sm), v skorej diastole komôr (e') a v neskej fáze diastoly (v čase kontrakcie predsieni, a') bola určená prostredníctvom DTI (**obrázok 1**). Ako ukazovateľ plniaceho tlaku LK bol vypočítaný pomer E/e'. Objem ľavej predsieni bol získaný použitím metódy podľa Simpsona z apikálnej štvordutinovej a dvojvutinovej projekcie a následne bol indexovaný na povrch tela (LAVI). Na základe pomeru hodnoty LAVI a DTI a' meranej v oblasti septálneho okraja mitrálneho anulu bol stanovený LACI: $LACI = LAVI/DTI$ a'. Plocha aortálneho ústia (AVA) bola vypočítaná na základe

Tabuľka 1 Klinické údaje a ich korelácia s LACI

Parameter		r	p
Vek	77,09±8,36	-0,055106217	0,8074
Muži (%)	50	-0,041856843	0,8532
BSA	1,86±0,22	-0,029656172	0,8957
ICHs (%)	63,64	-0,290040661	0,1897
Stenokardie (%)	22,73	-0,016646711	0,9414
PCI (%)	22,73	-0,083233555	0,7125
ADCHSZ (%)	18,18	0,375935664	0,0839
DM na PAD (%)	40,91	-0,339731598	0,1211
DM na IT (%)	27,27	0,100473032	0,6562
DLP (%)	9,09	0,145599256	0,5176
CHRI s HD (%)	4,54	-0,03349101	0,8824
Stenóza karotídy (%)	13,64	-0,142297908	0,5272
Synkopa (%)	4,55	-0,1422979	0,5276
Priemerná hodnota LACI v jednotlivých triedach NYHA (I/II/III/IV)	-/4,60/8,93/13		0,001

BSA-plocha tela; ICHS-ischémická choroba srdca; PCI-perkutánna koronárna intervencia; ADCHSZ- akútna dekompenzácia chronického srdcového zlyhávania; DM-diabetes mellitus; DM na IT- diabetes mellitus na inzulínovej terapii; DLP-dyslipoproteinémia; CHRI s HD-chronická renálna insuficiencia vyžadujúca hemodialýzu; LACI-coupling index ľavej predsieni

rovnice kontinuity a indexovaná na povrch tela. Stanovili sme maximálnu rýchlosť prietoku cez aortálnu chlopňu (vmax), vrcholový gradient (PG), stredný gradient (MG), vývrhový objem (SV) a jeho indexovanú hodnotu na povrch tela (SVi). Počas dopplerovského vyšetrenia boli spriemerované hodnoty z troch srdcových cyklov.

Štatistická analýza

Kontinuálne premenné sú vyjadrené ako priemer ± smerodajná odchýlka (SD). Normalita distribúcie jednotlivých parametrov sa určovala Shapirovým-Wilkovým testom, ich vzájomné korelácie Pearsonovým testom. Korelácia LACI s kategorickými premennými, ktoré zachytávajú viac ako dve kategórie, sa analyzovali pomocou ANOVA. Všetky analýzy sa uskutočnili prostredníctvom obojstranných testov na 5 % hladine významnosti (hodnoty $p < 0,05$ sa považovali za štatisticky významné). Všetky štatistické výpočty sa uskutočnili v programe RStudio, verzia 2021.09.1.

Výsledky

Do štúdie bolo spolu zahrnutých 40 pacientov so závažnou symptomatickou AS. Priemerný vek celej kohorty bol 77,09 ± 8,36 rokov. 50 % pacientov bolo mužského pohlavia. Hodnoty LACI štatisticky významne pozitívne korelovali s progresiou symptómov, vyjadrených funkčnou triedou NYHA ($p < 0,001$) a negatívne korelovali s ejekčnou frakciou LK ($r = -0,70$; $p < 0,0003$), stredným a vrcholovým gradientom prietoku cez aortálnu chlopňu ($r = -0,59$; $p < 0,003$ a $r = -0,55$; $p < 0,007$, v tomto poradí). **Obrázok 2** zobrazuje priemerné hodnoty LACI v jednotlivých triedach NYHA. Nebol dokázaný štatisticky významný vzťah k ostatným vybraným klinickým a echokardiografickým parametrom. Základné zvolené klinické a echokardiografické premenné a ich súvislosť s LACI sú prezentované v **tabuľkách 1 a 2**.

Tabuľka 2 Echokardiografické parametre a ich korelácia s LACI

Parameter		r	p
EF LK (%)	49,96±10,49	-0,700263702	0,0003
MG (mmHg)	46,58±19,45	-0,598889778	0,0031
PG (mmHg)	78,15±31,18	-0,554917853	0,0071
AVA (cm ²)	0,63±0,17	0,289680077	0,1903
AVAi (cm ² /m ²)	0,34±0,09	0,322610629	0,1424
SV (ml)	67,05±21,62	-0,309039977	0,1609
SVi (ml/m ²)	35,76±9,81	-0,305786269	0,1656

LACI-coupling index ľavej predsieni; EF LK-ejekčná frakcia ľavej komory; MG-stredný gradient prietoku cez aortálnu chlopňu; PG-vrcholový gradient prietoku cez aortálnu chlopňu; AVA-plocha aortálnej chlopne; AVAi- plocha aortálnej chlopne indexovaná na povrch tela; SV-vývrhový objem; SVi- vývrhový objem indexovaný na povrch tela

Diskusia

Známy je vzťah funkčných a anatomických zmien parametrov LP k predikcii mortality pri rôznych ochoreniach, medzi ktoré patrí podľa najnovších publikácií aj AS (3 – 5). Funkcia LP ako prediktora klinických zmien pri AS je málo preskúmaná. LACI je novým parametrom funkcie LP, ktorý sa vypočíta na základe pomeru hodnoty LAVI s a' meranej pomocou DTI v oblasti septálneho okraja mitrálneho anulu. Bolo potvrdené, že LACI je významným prognostickým parametrom u pacientov so SZ a redukovanou systolicou funkciou LK, ktorý sa má používať v klinickej praxi. Hodnota LACI ≥ 6 bola spojená s vyššou mortalitou. Zároveň LACI významne koreloval so stupňom závažnosti sekundárnej mitrálnej regurgitácie. Integrovanie tohto parametra do štandardného echokardiografického protokolu môže upresniť predikciu prognózy pacientov a tým aj intenzifikáciu liečebného postupu (6 – 8). Výsledky našej štúdie dokazujú, že LACI predstavuje nový perspektívny echokardiografický parameter, ktorý možno použiť ako doplnujúci údaj pri hodnotení symptómov vo vzťahu k funkčnej triede NYHA a pri predikcii progresie systolickej dysfunkcie LK v skupine pacientov so závažnou AS. Závažná AS sa spája so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Preto je rozhodujúce správne načasovanie náhrady aortálnej chlopne (AVR) (9). Napriek nízkemu riziku spojenému s modernými prístupmi k AVR, súčasné odporúčania ju indikujú iba v prípade prítomnosti symptómov spojených so závažnou AS alebo pri rozvoji systolickej dysfunkcie LK. Včasná detekcia symptómov alebo systolickej dysfunkcie v skupine asymptomatických pacientov so závažnou AS je veľmi dôležitá. V ďalšom kroku odporúčania u asymptomatických pacientov indikujú okrem hladiny nátriuretického peptidu typu B (BNP), realizáciu záťažového vyšetrenia. AVR je indikovaná aj v prípade $MG \geq 60$ mmHg alebo $v_{max} > 5$ m/s, závažnej kalcifikácie chlopne a rýchlej progresie stenózy (definovanej ako nárast $v_{max} > 0,3$ m/s za rok) (1). Najnovšie štúdie poukazujú na to, že mortalita v skupine asymptomatických pacientov môže byť vyššia, ako sa doposiaľ predpokladalo (10 – 12). Rozšírenie diagnostického algoritmu AS by bolo nápomocné pri včasnom zachytení symptómov alebo progresie systolickej dysfunkcie LK. V klinickej praxi sa už začínajú štandardne používať deformačné parametre stanovené metódou speckle tracking echokardiografie (STE). Pri AS je to najmä globálna longitudinálna deformácia (GLS), ktorá má prognostickú hodnotu u asymptomatických pacientov so závažnou AS a zachovanou systolicou funkciou LK (13 – 16). Progresia stupňa závažnosti AS vedie k zvýšeniu afterloadu, hypertrofii a fibróze LK a následne k jej systolickej a/alebo diastolickej dysfunkcii. Je známe, že chronicky zvýšený afterload LK pri AS spôsobuje štrukturálne a funkčné zmeny v LP. LP sa zväčšuje a tlakové preťaženie vedie k narušeniu jej troch funkčných fáz (rezervoár, konduit a kontrakcia). Objem

a funkčné parametre LP v porovnaní s inými echokardiografickými premennými lepšie odrážajú remodeláciu srdca asociovanú s AS (17). Preto je perspektívne ich klinické využitie spolu so štandardnými parametrami hodnotenými pri AS a pri následnom zodpovedajúcom načasovaní AVR. Podľa výsledkov našej štúdie, nový echokardiografický parameter LACI signifikantne koreloval so stupňom funkčnej triedy NYHA a redukciou EF LK. Jeho narastajúce hodnoty preto môžu upozorniť na progresiu štrukturálnych a klinických zmien u pacientov so závažnou AS. Po zhodnotení všetkých indikovaných vyšetrení môže byť LACI prínosným parametrom pri rozhodovaní o správnom načasovaní alebo intenzifikácii terapie u pacientov so závažnou AS.

Limitácie

LACI možno hodnotiť iba pri sínusovom rytme. V našej štúdii sme sa nezamerali na vzťah LACI k mortalite pacientov so závažnou AS. Zároveň vzhľadom na retrospektívnu štúdiu sme nemali u všetkých pacientov k dispozícii hodnoty NT-proBNP, preto neboli v štúdii použité. Zahrnutí však boli iba symptomatickí pacienti. Na stanovenie klinicky aplikovateľnej cut-off hodnoty LACI vo vzťahu k závažnej AS bude v budúcnosti potrebné rozšírenie súboru pacientov.

Záver

Na základe výsledkov našej štúdie LACI predstavuje perspektívny echokardiografický parameter, ktorý možno v budúcnosti zahrnúť do diagnostického algoritmu a včasne upozorniť na progresiu klinických zmien u pacientov so závažnou AS.

Prehlásenie konfliktu záujmov

Autori prehlasujú, že nemajú konflikt záujmov a všetci autori prečítali a schvaľujú daný text.

Literatúra

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021;00:1-72.
2. Klein AL, Ramchand J, Nagueh SF. Aortic stenosis and diastolic dysfunction: Partners in crime. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2952-2955.
3. Marques-Alves P, Marinho AV, Teixeira R, et al. Going beyond classic echo in aortic stenosis: left atrial mechanics, a new marker of severity. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:215.
4. Rusinaru D, Bohbot Y, Kowalski C, et al. Left atrial volume and mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006615.

5. De Rosa R, Murray MI, Schranz D, et al. Short-term decrease of left atrial size predicts clinical outcome in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96:E341–E347.
6. Benfari G, Essayagh B, Nistri S, et al. Left atrial volumetric/mechanical coupling index: a novel predictor of outcome in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14:e011608.
7. Pezel T, Ambale Venkatesh B, Kato Y, et al. Left Atrioventricular Coupling Index to Predict Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:704611.
8. Vidula MK, Chirinos JA. Left atrial coupling index and its prognostic value in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021 Jan;14:e012221.
9. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, et al. Imaging and impact of myocardial fibrosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2019;12:283–296.
10. Campo J, Tsois A, Kruse J, et al. Prognosis of Severe Asymptomatic Aortic Stenosis With and Without Surgery. *The Annals of thoracic surgery.* 2019. Epub 2019/03/25. 10.1016/j.athorac-sur.2019.01.031
11. George SA, Prisco S, Onizuka T, et al. An Observational Study of Elderly Veterans With Initially Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *The Journal of invasive cardiology.* 2019;31:166–170.
12. Bohbot Y, Pasquet A, Rusinaru D, et al. Asymptomatic severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: early surgery versus conservative management. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72:2938–2939.
13. Magne J, Cosyns B, Popescu BA, et al. Distribution and prognostic significance of left ventricular global longitudinal strain in asymptomatic significant aortic stenosis: an individual participant data meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:84–92.
14. Zhu D, Ito S, Miranda WR, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with long-term outcomes in moderate aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e009958.
15. Lakatos BK, Kovács A. Global longitudinal strain in moderate aortic stenosis: a chance to synthesize it all? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e010711.
16. Thellier N, Altes A, Appert L, et al. Prognostic importance of left ventricular global longitudinal strain in patients with severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:1454–1464.
17. Ferreira J, Gonçalves V, Marques-Alves P et al. Left atrial functional assessment and mortality in patients with severe aortic stenosis with sinus rhythm. *Cardiovasc Ultrasound.* 2021;19:1. <https://doi.org/10.1186/s12947-020-00231-0>