

UŠKO ĽAVEJ PREDSIENE - PREHĽAD

Kubíková L., Valočík G.

Klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a.s., Košice

Cieľ Cieľom tohto článku je poskytnúť stručný prehľad o ušku ľavej predsieni, jeho anatómii, fyziológii a funkciách, patofyziológii a úlohe v trombogéze a o možnostiach jeho zobrazenia a spôsoboch prevencie embolizácie trombov z uška do systémovej cirkulácie.

Diskusia Je známe, že ľavé oddiely srdca, najmä uško ľavej predsieni, sú častým zdrojom embolických príhod. Relatívne novým trendom prevencie embolizácie z tejto štruktúry je uzáver uška, ktorý môžeme realizovať až po tom, ako pochopíme morfológiu a fyziológiu uška.

Záver Uško ľavej predsieni je komplexná polymorfná štruktúra so svojimi funkciami. V patologických podmienkach je miestom trombogézy a zdrojom následnej embolizácie, či už do kraniálnych, viscerálnych alebo končatinových ciev. V snahe prechádzať embolickým príhodám boli vyvinuté operačné techniky a zariadenia na endovaskulárny uzáver uška u vhodných pacientov.

KLúčové slová: uško ľavej predsieni, trombogéza, uzáver uška, dysfunkcia

Úvod

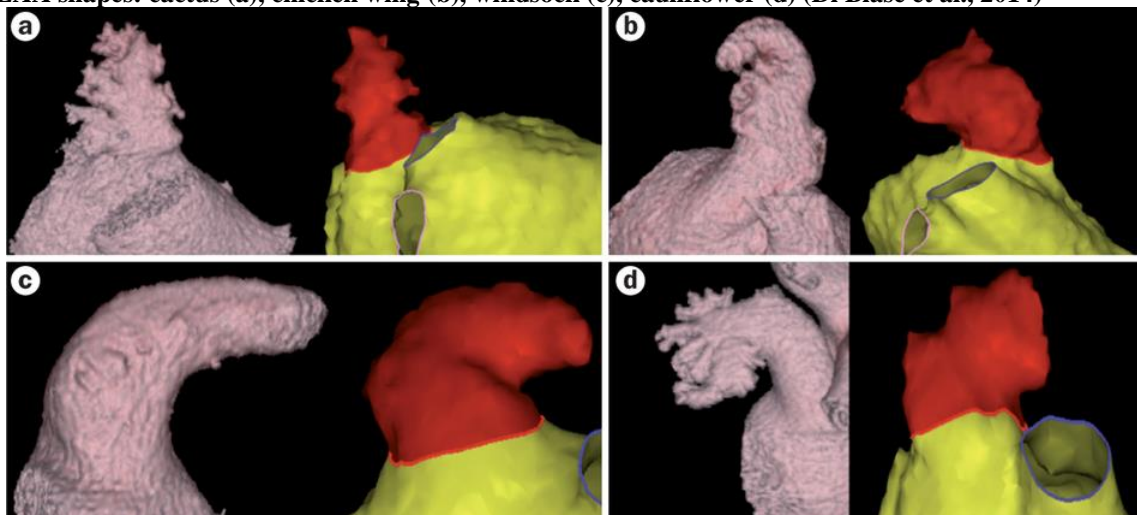
Embólie vo všeobecnosti predstavujú závažný akútny stav, ktorý si vyžaduje rýchly prístup v akomkoľvek systéme tela. Najčastejším zdrojom embolov sú ľavé oddiely srdca, najmä uško ľavej srdcovej predsieni s komplexnou anatomickou štruktúrou odlišnou od zvyšnej ľavej predsieni kvôli jeho embryológii, anatómii a patofyziológii [12]. Z toho pohľadu sa ako účinná prevencia embolických príhod javí okrem užívania antikoagulancií, uzavretie uška operačným alebo perkutánnym spôsobom, pričom musíme správne vyhľadávať a identifikovať pacientov s rizikom vzniku trombov a následnej embolizácie periférneho cievneho riečiska.

1. Anatómia uška LP

Uško ľavej predsieni (ULP) je malé svalové predĺženie ľavej predsieni. Embryologicky ide o pozostatok embryonálnej ľavej predsieni [15], (kým zvyšná časť ľavej predsieni je vyvinutá z pľúcnych vén), ktorá leží v ľavej predsieňovo komorovej ryhe a v blízkom vzťahu s *arteria circumflexa sinistra*. Posteriórne sa nachádza vena pulmonalis superior sinistra, mediálne anulus mitrálnej chlopne a laterálne *nervus phrenicus sinister* [12].

Existujú dve klasifikácie tvaru uška. Prvá uvádza štíhly tvar ako pokrivený prst a pahýľovitý tvar. Druhá klasifikácia registruje štyri tvary: tvar veterného rukáva, kaktusový tvar (početné laloky bez centrálného laloka), kaktusový tvar, v prípade ktorého má uško centrálny lalok so sekundárnymi lalokmi a tvar kuracieho krídla [19] (Fig.1).

Figure 1 LAA shapes: cactus (a), chicken wing (b), windsock (c), cauliflower (d) (Di Biase et al., 2014)



ULP má typické ekliptické ostium (68,9 %) s dlhším priemerom v rozpätí od 10 do 40 mm a maximálnou hĺbkou medzi 16 až 51 mm [17]. Kruhové ostium je prítomné v 5,7 % prípadov, pričom rozmery ostia prechádzajú minimálnymi zmenami počas jednotlivých štádií srdcového cyklu (1 - 2 mm), pri fibrilácii predsieni (FP) dokonca neboli pozorované žiadne zmeny [13].

V štúdií Veinota a spol. na 500 srdciach pozostávalo uško z 2 lalokov v 54 % a viac ako z troch lalokov v 34 % [12], teda ide o multilobárnu štruktúru.

Histologicky je uško tvorené jednou vrstvou endotelu, obsahuje musculi pectinati s variabilnou hrúbkou [13], pričom najtenšia je anterolaterálna stena blízko mitrálnej

chlopne (hrúbka 0,5 mm). Počas invazívnych výkonov je potrebné pristupovať opatrne k tejto oblasti.

1. Fyziológia

Transezofageálnou echokardiografiou bolo dokázané, že UEP je dynamická a vysoko mobilná štruktúra. Funguje ako rezervoár počas komorovej systoly, kanál, ktorým prúdi krv z pľúcnych žíl do ľavej komory počas skoršej fázy diastoly, aktívna kontrahujúca sa komora, ktorá zväčšuje plnenie ľavej komory počas neskoršej diastoly a sačí zdroj, ktorý sa sám doplní v skoršej diastole [3]. UEP sa zdá byť viac rozťahnutelné ako zvyšok ľavej predsieni a tak by mohlo slúžiť ako objemová rezerva. Tabata a spol. demonštrovali zvýšený tlak v ľavej predsieni po vylúčení uška.

UEP je tiež endokrinný orgán dôležitý pre uvoľňovanie atriálneho natriuretického peptidu (ANP) a zrejme aj mozgového natriuretického peptidu, pričom v ušku zdravých ľudí je koncentrácia ANP 40 - krát väčšia ako vo voľnej stene predsieni a v komorách. V dysfunkčnom ušku boli zvýšené hladiny BNP asociované s protrombotickým stavom a to najmä u pacientov s predsieňovou fibriláciou [2]. V animálnych výskumoch bolo zistené, že

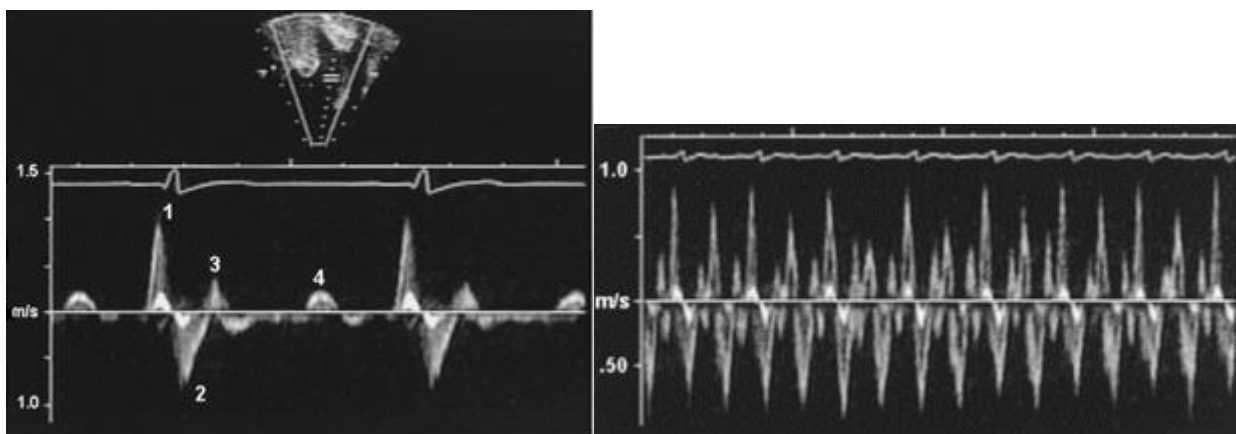
UEP zohráva úlohu v mediácii smädu, čo naznačuje, že receptory napínania v ušku zodpovedajú za túto úlohu [2].

2. Patofyziológia a trombogenéza

Ako bolo uvedené vyššie, UEP je najčastejším zdrojom kardioembolických príhod a je typicky asociované s dysrytmiami, ako sú fibrilácia či flater predsieni. Približne 90 % trombov v srdci pri nereumatickej AF a 60 % trombov u pacientov s reumatickým ochorením mitrálnej chlopne sa formuje v ušku [11]. Príčiny trombogenézy boli zhrnuté do Virchovovej triády, pričom riziko trombogenézy v UEP závisí od tvaru a tiež hemodynamickej funkcie uška. Popísané boli tri toky v ušku:

1. Typ I, charakterizovaný regulárnym bifázickým vyprázdňovacím tokom počas sínusového rytmu.
2. Typ II, charakterizovaný pílovitým vyprázdňovacím tokom vyskytujúcim sa u časti pacientov s artériovou fibriláciou.
3. Typ III, charakterizovaný absenciou akéhokoľvek aktívneho vyprázdňovacieho toku, obvykle je prítomný počas FP a je asociovaný s najvyššou incidenciou spontánneho echo kontrastu a trombov. (Fig. 2).

Figure 2 LAA flow patterns: in sinus rhythm (left), in atrial fibrillation (right)
(Agmon et al. 1999)



Redukcia maximálnej rýchlosti prúdenia v ušku (peak flow velocity) je považovaná za jeden z najsilnejších prediktorov vyššieho tromboembolického rizika [18]. Navyše, počas fibrilácie predsieni boli demonštrované protrombotické a hyperkoagulačné stavy, ktoré sa manifestovali eleváciou markerov v krvi reflektujúc koagulačnú aktivitu. Príkladom je protrombínový fragment 1 a fragment 2, fibrinopeptid A, komplexy thrombin-antitrombin a D dimér [6]. Fibrilácia vedie k poškodeniu, fibróze a zápalu endotelu ľavej predsieni, najmä uška. Okrem týchto faktorov tiež veľkosť a tvar uška sú v poslednom čase hodnotené ako prídavné rizikové faktory, nakoľko výskyt spontánneho echo kontrastu je pravdepodobnejší vo väčšom ušku s komplexnejšou anatómiou [4].

Faktory signifikantne asociované s výskytom trombov v ušku ľavej predsieni sú mužské pohlavie, prítomná fibrilácia predsieni, spontánny echo kontrast (SEC, dymu podobné ozveny, popísané u pacientov predsieňovou fibriláciou pri nízkej rýchlosti krvného toku) a pomalá

rýchlosť v ušku, ktorá však nezávislý vplyv na tromby nemala [9].

4. Transezofageálna echokardiografia UEP

Na diagnostiku ochorenia predsieni je možné využiť viaceré zobrazovacie metódy, od ultrazvuku, cez počítačovú tomografiu až po magnetickú rezonanciu. Metódou voľby na hodnotenie anatómie a funkcie UEP je transezofageálna echokardiografia (TEE), pričom pôvodne sa echokardiografické vyšetrenie UEP zameriavalo primárne na hodnotenie jeho anatómie a hľadanie trombov alebo spontánneho echo kontrastu. Odhad funkcie uška môže poskytnúť cenné informácie o riziku tvorby trombov, embolických príhod, či úspešných kardioverzií, preto hodnotenie jeho funkcie sa často vykonáva ako súčasť štandardného echokardiografického vyšetrenia uška.

UEP je hodnotené primárne v dvoch projekciách: horizontálnom pohľade na krátku os na báze srdca a v 2-dutinovej pozdĺžnej projekcii ľavej predsieni a komory.

Lepšiu vizualizáciu a hodnotenie uška dosiahneme použitím multiplanárnej TEE sondy so skenovaním v rozpätí od 0 až 180 stupňov.

Senzitivita a špecificita TEE pre diagnostikovanie trombov v ušku je 100 % a 99 % s 95 % pozitívnu prediktívnou hodnotou v porovnaní s perioperačnou vizualizáciou.

Funkciu uška je možné hodnotiť aj podľa miery deformácie uška LP meraním tzv. strain a strain rate, ktoré umožňujú kvantifikáciu rýchlosti pohybu okolitého tkaniva fázovým posunom odrazeného ultrazvuku kontrahujúceho sa myokardu. Parametre deformácie je možné merať v ľavej predsieni a oboch komorách. Sevimli a spol. v štúdiu zahrňujúcej 57 pacientov dospeli k záveru, že hodnotenie deformácie uška môže byť považované za zásadnú techniku hodnotenia systolickej deformácie ULP, ak pulznej rýchlosti nie sú merateľné [14]

Priestorové zobrazenie uška umožňuje trojrozmerná echokardiografia. Použitie trojrozmerného datasetu 3D TEE umožňuje prakticky neobmedzenú perspektívu v porovnaní s predchádzajúcimi štandardnými reznými rovinami v 2D zobrazení. 3D TEE je komplexná zobrazovacia modalita v reálnom čase, ktorá môže prekonať niektoré obmedzenia 2D zobrazenia v hodnotení komplexnej geometrie ULP, odlišiť tromby od pektínových svalov, definovať rozmery ústia ULP a umožniť kvantifikáciu jeho objemu [11].

Na rozdiel od dvojrozmerného (2D) zobrazenia, trojrozmerné zobrazenie nepracuje primárne s rezní. Základný balík dát (dataset) má tvar ihlanu alebo pyramídy s guľovitým tvarom bázy a obsahuje informácie o reliéfe aj štruktúre obsiahnutých dutín. Pre orientáciu je dôležitá horná hrana bázy ihlanu, pričom stupeň jej rotácie udáva podobne ako v 2D uhlový indikátor v ľavom hornom kvadrante obrazu. K dispozícii máme dva odlišné princípy akvizície: live mode (živý záznam) a full-volume mode (plnoobjemový mód).

V prípade live- módu je vybraná oblasť záujmu v tvare ihlanu a táto oblasť je zaznamenaná. Dĺžka záznamu je voliteľná buď v sekundách, alebo v srdcových cykloch. Modifikáciou tohto spôsobu je tzv. zoom mód, kedy je v rámci ihlanovej šablóny zvolená iba jeho časť, čiže oblasť záujmu, ktorej všetky tri rozmery môžeme v rámci ihlanového tvaru ľubovoľne nastaviť. Záznam je naživo, ale dĺžka záznamu je voliteľná.

Pri druhom type je dataset (ihlan) je poskladaný z niekoľkých segmentov v priebehu niekoľkých srdcových cyklov. Každá časť ihlanu je tak poskladaná z iného srdcového cyklu a vo finále sú všetky časti „spojené“ dohromady. Pre záznam je potrebná kvalitná EKG krivka. Na plynulé a hladké spojenie jednotlivých častí do datasetu je nutné, aby boli jednotlivé srdcové cykly rovnako dlhé, vyšetrovaný by sa nemal hýbať (vrátane dychových pohybov). V prípade nepravidelného rytmu jednotlivé úseky na seba pravidelne nenadväzujú a záznam je rozrezaný na jednotlivé časti – nazývame to stehové artefakty (anj. stitching artefacts) [8]. Dátový súbor pokrývajúci celé ULP sa získava zvyčajne z 45 - stupňového pohľadu na konci expirácie s gatingom na R vlne EKG krivky [1].

5. Prevencia tromboembolizmu zameraná na uško ľavej predsieni

Prevencia tromboembolizmu je stále založená na orálnych antikoagulanciách (OAC), hlavne na antagonistoch vitamínu K (VKA), bez ohľadu na stratégiu manažmentu srdcového rytmu. S nedávnym nástupom nových antitrombotík (NOAK, t.j. dabigatran, rivaroxaban, apixaban a edoxaban) sa ukázalo, že VKA, aj keď sú účinnejšie ako aspirín a kombinácia aspirínu-klopidogrel, často nie sú dobre tolerované pacientmi, majú veľmi úzky terapeutický rozsah a vysoké riziko krvácajúcich komplikácií. Navyše, exklúzia uška, ktoré ako bolo spomenuté vyššie, je najčastejším zdrojom embolov, zo systémovej cirkulácie predstavuje atraktívny cieľ. Preto viaceré klinické štúdie mali posúdiť uskutočniteľnosť a účinnosť oklúzii ULP ako nástroj na prevenciu tromboembolizmu u pacientov s fibriláciou predsieni a to buď perkutánou ligáciou [5], alebo obštrukciou uška oklúderom [3].

Prvé intervencie boli vykonávané chirurgickou ligáciou alebo odstránením uška počas chlopňových operácií. Oklúzia uška LP bola navrhnutá ako doplnok k valvulotómii mitrálnej chlopne, dokonca ešte pred zavedením mimotelového obehu. Prvá excízia uška LP u človeka bola uskutočnená v roku 1949 Maddenom.

V súčasnosti je k dispozícii viacero zariadení, ktoré boli, respektíve sú používané na endokardiálnu a epikardiálnu prístrojovú oklúziu uška. Niektoré boli schválené, kým ostatné sú v štádiu testovania a klinického vývoja. K týmto systémom patria: PLAATO systém, WATCHMAN LAA systém, Amplatzer carciac plug, WaveCrest zariadenie, Coherex Medical, transkatérová záplata, a LARIAT prístroj.

Prvé perkutánne uzatvorenie uška ľavej predsieni uskutočnil elektrofyziológom Michaelom Leshom prístroj PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occluder) koncom augusta 2001 [16].

Uvedený prístroj je tvorený samo-expandibilnou niti-nolovou klietkou pokrytou polytetraflóretylénom. Tri rady kotiev pozdĺž maximálneho obvodu upevňujú klietku v ostii uška. Systém umožňuje kolaps a premiestnenie alebo úplné odstránenie zariadenia v prípade suboptimálneho výsledku [2].

V medzinárodných multicentrických štúdiách boli implantácie úspešné u 108 zo 111 pacientov (97,3 % úspešnosť) s výskytom jednej srdcovej tamponády a jednej vážnej vaskulárnej komplikácie [12]. Šesťmesačné hodnotenie pomocou TEE ukázalo kompletne uzavretie uška v 98 % [2], postprocedurálna incidencia cievnych mozgových príhod bola pod 2 % počas ročného sledovania. Avšak používanie PLAATO systému bolo prerušené z komerčných dôvodov a následne bol systém stiahnutý z trhu [12].

Systém WATCHMAN pozostáva z prístroja tvaru padáka tiež so samo-expandibilnou štruktúrou s niti-nolovým rámom a s permeabilnou polyesterovou membránou ponad okraj predsieni a z fixačných tyčiek. Na rozdiel od PLAATO systému materiál použitý vo WATCHMAN-e je permeabilný pre krv, preto títo pacienti potrebujú tromboembolickú prevenciu warfarinom po dobu 6 týždňov [2].

Systém WATCHMAN bol ako jediný porovnávaný s antagonistami vitamínu K (AVK) v randomizovaných štúdiách [PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF trial) a PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial)]. V týchto štúdiách oklúzia ULP predstavovala ekvivalent ku AVK v prevencii cievnych mozgových príhod u pacientov s AF s miernym rizikom príhody s možným menej častým krvácaním u sledovaných pacientov (pričom tieto výstupy boli potvrdené v meta-analýze vyššie uvedených štúdií a ich registroch).

Oklúzia uška môžu taktiež redukovať riziko CMP pacientov, u ktorých sú perorálne antikoagulancie kontraindikované [7].

Výhoda katéetrových oklúzií spočíva v ich nižšej invazivite oproti klasickej operačnej ligácii, avšak napriek nižšej invazivite transkatéetrový uzáver ULP môže byť asociovaný s potenciálne vážnymi komplikáciami kvôli potrebe transseptálnej punkcie, manipulácii s neohybnými drôťmi a vodiacími katétrami v LP a uvoľneniu zariadenia v ULP. Týmto komplikáciami sú najmä perikardiálna efúzia so srdcovou tamponádou alebo bez nej, vzduchová embolizácia s následnou CMP alebo embolizácia zariadenia [10].

6. Indikácie uzáveru uška

Chirurgická či endovaskulárna obliterácia ULP je indikovaná v prípade kontraindikácií antikoagulačnej terapie (anamnéza intrakraniálneho alebo život ohrozujúceho krvácania, poruchy koagulácie) alebo ako doplnok ku antikoagulačnej terapii, hoci o tejto kombinácii sa v súčasnosti debatuje a prístupuje sa k nej sporadicky u pacientov s embolickými príhodami napriek adekvátnej antitrombotickej liečbe, pri absencii ostatných možných príčin trombov (napríklad pacienti s mechanickou chlopňovou protézou s dôkazom trombu v ušku) [12].

Záver

Uško ľavej predsieni je dynamická aktívne sa kontrahujúca sa štruktúra s komplexnou anatómiou, funkciami a v patologických podmienkach miestom trombogenézy a následným zdrojom periférnej embolizácie, čo vedie k snahe predchádzať týmto stavom farmakologicky, klasickeou operáciou alebo endovaskulárnymi technikami.

Literatúra:

1. Abdelmoneim, S.S., Mulvagh, S.L.: Techniques To Improve Left Atrial Appendage Imaging. *J Atrial Fibrillation*. 7, 2014, (1):1059. doi:10.4022/jafib.1059.
2. Alli, O.O., Holmes, O.R. Jr.: Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention, Current Problems in Cardiology. 40, 2015, 429-76. Dostupné online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280612000977>
3. Bartus, K., Bednarek, J., Myc, J. et al.: Feasibility of closed-chest ligation of the left atrial appendage in humans, *Heart Rhythm*. 8, 2011, 2:188-93.
4. Di Biase, L., Santangeli, P., Anselmino, M. et al.: Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? Results From a Multicenter Study. *JACC*. 60, 2012, 6:531-38. Dostupné online: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1273045>
5. Holmes, D.R., Reddy, V.Y., Turi, Z.G. et al.: Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 374, 2009, 9689:534-42.
6. Inoue, H., Nozawa, T., Okumura, K. et al.: Prothrombotic activity is increased in patients with non-valvular atrial fibrillation and risk factors for embolism, *CHEST*. 126, 2004, 3:687-92. Dostupné online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921531206X>
7. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D. et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 37, 2016, 33:29.
8. Kovalová, S., Nečas, J.: 3D Echokardiografie pro začátečníky a pokročilé. Praha, Maxdorf 2016, 141s. ISBN 978-7345-508-8.
9. Kumagai, T., Matsuura, Y. et al.: Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients. *Fukushima J Med Sci*. 60, 2014, (2):154-58. doi:10.5387/fms.2013-12. Epub 2014 Dec 20.
10. Mobius-Winkler, S., Majunke, N., Sandri, M. et al.: Percutaneous left atrial appendage closure: Technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device. *World J Cardiol*. 7, 2015, 2:65-75. Dostupné online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325303/>
11. Nakajima, H., Seo, Y. et al.: Analysis of the left atrial appendage by three-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 106, 2010, (6):885-92.
12. Regazzoli, D., Ancona, F., Trevisi, N. et al.: Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Research International*, 2015, 2015, 1-13. Dostupné online: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/205013/>
13. Santangeli, P., Di Biase, L., Horton, R. et al.: CT imaging to assess the left atrial appendage anatomy: clinical implications," *Computed Tomography-Clinical Applications*. Saba, L. Ed., InTech Open Access Publishing, Vienna, Austria, 2012, 241-52. Dostupné online: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/25711.pdf>
14. Sevimli, S., Gundogdu, F., Arslan, S. et al.: Strain and Strain Rate Imaging in Evaluating Left Atrial Appendage Function by Transesophageal Echocardiography, *Echocardiography: A Jnl. of CV Ultrasound & Allied Tech*. 24, 2007, 8:823-29.

15. Sherif, H.M.F.: The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 44, 2013, 5:792-99. Dostupné online: <http://ejcts.oxfordjournals.org/content/44/5/792.full.pdf+html>
16. Sievert, H., Lesh, M.D., Trepels, T. et al.: Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in highrisk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation.* 105, 2002, 16:1887-889.
17. Su, P., McCarthy, K.P., Ho, S.Y.: Occluding the left atrial appendage: anatomical considerations, *Heart.* 94, 2008, 9:1166-170.
18. Takada, T., Yasaka, M., Nagatsuka, K. et al.: Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation, *Eur Neurol.* 46, 2001, 3:148-52. Dostupné online: <http://www.karger.com/Article/Abstract/50788>
19. Üçerler, H., İkiz, A.A., Özgür, T.: Human left atrial appendage anatomy and overview to its clinical significance, *Anatol J Cardiol.* 13, 2013, 6:566-72.

LEFT ATRIAL APPENDAGE – REVIEW

Kubikova L., Valocik G.

Aim The aim of this article is to provide a brief review of left atrial appendage, its morphology, functions and physiology, its pathophysiology and role in thrombogenesis, means of imaging and possible prevention of peripheral embolizations of thrombi from appendage.

Discussion It is known that left chambers of heart, especially the left atrial appendage (LAA), are common source of systemic embolization. Relatively new method of prevention of embolic events from the LAA is its occlusion, which can be performed only after understatement of the LAA morphology and physiology.

Conclusion Left atrial appendage is complex moving polymorphic structure with its functions and in pathological conditions also location of thrombogenesis. To prevent subsequent peripheral embolizations from left atrial appendage surgical means as well as endovascular devices have been developed for its closure in suitable patients.

Key words: left atrial appendage, thromboembolism, left atrial appendage closure, dysfunction

MUDr. Lucia Kubíková
Klinika kardiologie UPJŠ LF a VÚSCH, a.s.
Ondavská 8, 040 11 Košice
E-mail: lucia.kubikova@gmail.com