

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
SCOALA DOCTORALA
DOMENIUL MEDICINA INTERNA



**MODIFICĂRI ALE FUNCȚIEI VENTRICULULUI
DREPT SECUNDARE SCHIMBĂRILOR DE
HEMODINAMICĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. GHEORGHE ANDREI DAN

ÎNDRUMĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. JENS-UWE VOIGT

STUDENT - DOCTORAND:

DR. ANA MARIA DARABAN

2017

CUPRINS

LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	3
LISTĂ ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT.....	8
INTRODUCERE	9
PARTEA GENERALĂ	15
1 ANATOMIA ȘI FUNCȚIA NORMALĂ A VENTRICULULUI DREPT	16
1.1 <i>Anatomia ventriculului drept</i>	16
1.2 <i>Fiziologia ventriculului drept și adaptarea la modificări de hemodinamică ...</i>	19
1.3 <i>Evaluarea ventriculului drept</i>	24
2 MODIFICĂRILE FUNCȚIONALE ȘI MORFOLOGICE ALE VENTRICULULUI DREPT ÎN MODIFICĂRI DE POSTSARCINĂ	39
2.1 <i>Modificări acute de postsarcină a VD</i>	39
2.2 <i>Modificări cronice de postsarcină a VD.....</i>	41
2.3 <i>Modificări de postsarcină a VD în boli cardiace congenitale.....</i>	42
2.4 <i>Efectele reducerii postsarcinii asupra performanței VD</i>	43
3 MODIFICĂRILE FUNCȚIONALE ȘI MORFOLOGICE ALE VENTRICULULUI DREPT ÎN MODIFICĂRI DE PRESARCINĂ VD	44
3.1 <i>Modificări acute de presarcină a VD.....</i>	44
3.2 <i>Modificări cronice de presarcină a VD</i>	45
3.3 <i>Modificări de presarcină VD în boli cardiace congenitale</i>	45
3.4 <i>Regurgitarea pulmonară din Tetralogia Fallot – model de suprasolicitare cronică de volum</i>	46
3.5 <i>Efectele reducerii presarcinii asupra performanței VD</i>	47
PARTEA SPECIALĂ.....	50
4 IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.	51
5 METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	53
5.1 <i>Lotul de studiu.....</i>	53
5.2 <i>Respectarea normelor deontologice.....</i>	56
5.3 <i>Protocol de urmărire al pacienților (Time-line).....</i>	56

5.4	<i>Intervenția de implantare percutană a valvei pulmonare</i>	57
5.5	<i>Parametrii analizați</i>	65
5.6	<i>Analiza statistică</i>	70
6	STUDIUL I – CREȘTEREA ACUTĂ SEVERĂ A POSTSARCINII - UN NOU MECANISM DE ,STUNNING’ AL VENTRICULULUI DREPT	72
6.1	<i>Pacienți și metode</i>	72
6.2	<i>Rezultate</i>	74
7	STUDIUL II – EFECTELE PE TERMEN SCURT ȘI MEDIU ASUPRA FUNCȚIEI VENTRICULARE DREPTE ALE MODIFICĂRILOR DE HEMODINAMICĂ SECUNDARE IMPLANTĂRII PERCUTANE DE VALVĂ PULMONARĂ	85
7.1	<i>Pacienți și metode</i>	85
7.2	<i>Rezultate</i>	87
8	DISCUȚII	101
8.1	<i>Discuții studiul I</i>	101
8.2	<i>Discuții studiul II</i>	103
8.3	<i>Sumar concluzii</i>	108
9	LIMITELE STUDIILOR.....	109
10	CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	111
10.1	<i>Concluzii</i>	111
10.2	<i>Contribuții personale</i>	114
	BIBLIOGRAFIE	117
	ANEXA 1 – FIGURI CAPITOL 7.	141
	ANEXA 2 – ARTICOLE PUBLICATE	146

INTRODUCERE

Ventriculul drept (VD), deși fascinant prin complexitatea și importanța anatomiei și funcțiilor sale, a fost pentru multe secole ventriculul uitat sau neîndreptățit, nerecunoscându-i-se semnificația fiziopatologică în organismul uman. Actual însă este recunoscut faptul că evaluarea morfologiei și funcției VD este esențială în bolile cardiovasculare. Acesta poate fi implicat în fiziopatologia sau poate fi afectat de mai multe tipuri de patologii precum hipertensiunea pulmonară (HTP) de diverse etiologii, incluzând cea secundară bolilor cordului stâng, disfuncția de ventricul stâng (VS), cardiomiopatii specifice, infarctul miocardic de VD sau valvulopatii tricuspidiene sau pulmonare (1, 2).

Funcția VD are impact prognostic în bolile cardiace congenitale (BCC). La acești pacienți, VD poate fi supus unei suprasarcini hemodinamice de volum precum în defectul septal atrial (DSA), regurgitarea tricuspidiană (RT) sau pulmonară (RP), de presiune precum în stenoza pulmonară (SP), transpoziția corectată de mari vase sau unor sarcini hemodinamice complexe precum în Tetralogia Fallot (ToF) (3). Mai mult, după intervențiile chirurgicale în BCC, disfuncția VD secundară anomaliilor de sarcină hemodinamică reziduale, este un factor de prognostic pe termen lung (4).

VD este diferit de VS atât morfologic cât și funcțional. Are o anatomie complexă tridimensională, încărcătura hemodinamică de presiune este înlăturată după naștere și are un pattern de contracție diferit (5). În consecință, VD se adaptează diferit la modificările de hemodinamică acute sau cronice decât VS.

O multitudine de situații clinice pot conduce la apariția unei suprasolicitări hemodinamice a VD, însă, odată cu apariția intervențiilor percutane valvulare sau de închidere a șunturilor intracardiace, VD a fost supus unor noi condiții hemodinamice precum înlăturarea suprasarcinii de volum sau presiune în acut, fără impactul suplimentar al chirurgiei cardiace care implică și modificări morfologice semnificative, cum este, de exemplu, cicatricea post operatorie miocardică (5).

Disfuncția tractului de ejecție VD (TEVD) / valvei pulmonare este o problemă relativ frecvent întâlnită la pacienții cu patologie congenitală, mai ales la cei cu intervenții anterioare corective. Înlocuirea chirurgicală a valvei pulmonare poate fi efectuată electiv cu un risc scăzut, totuși, efectuată la vârstă tânără, este asociată cu un număr mare de reintervenții având în vedere durabilitatea redusă a protezelor utilizate (6, 7). Implantarea

percutană de valvă pulmonară (PPVI) este una din marile progrese realizate în ultimile 2 decenii în tratamentul patologiei congenitale și utilizarea ei are ca țintă principală reducerea numărului de reintervenții chirurgicale necesare la un pacient congenital, pe parcursul vieții (8). Deși inițial indicată doar la pacienți cu stenoză pulmonară, modificarea protocolului de implantare a permis acomodarea mai multor indicații, inclusiv în condiții de regurgitare pulmonară severă sau dilatare de TEVD (9, 10).

O astfel de modificare a fost folosită și în cadrul lucrării de față, utilizând o procedură de implantare percutană de valvă pulmonară în doi timpi. Prima etapă constă în implantarea unui stent în TEVD (procedura de PSI) care să asigure o zonă adecvată și stabilă pentru viitoarea valvă. A doua etapă, este realizată la 2 luni distanță și este reprezentată de implantarea valvei propriu zise (PPVI). Intervalul liber este considerat necesar pentru a permite proliferarea endotelială și fixarea stentului la peretele TEVD și al arterei pulmonare. Acest protocol de PPVI conduce la rezultate optime pentru mai multe tipuri de disfuncție de TEVD (10, 11), și, mai mult, permite obținerea unei populații omogenă ca încărcare hemodinamică de pacienți pre-implantare de valvă - RP cronică secundară prestenării TEVD (10, 12). Totodată, implantarea unui stent/valvă implică ocluzia cu balon a TEVD/AP pentru o durată scurtă, creând astfel un model uman de creștere acută, severă și de scurtă durată a postsarcinii VD.

Tromboembolismul pulmonar este unul din modelele umane de suprasarcină acută VD în care creșterea severă a post sarcinii induce dilatare și disfuncție VD (13). Totuși, nu permite evaluarea în condiții de reversibilitate rapidă a post-sarcinii VD. Există studii pe model animal care au sugerat disfuncție tranzitorie de VD după bandarea de scurtă durată a arterei pulmonare, deci creștere tranzitorie de post sarcină VD, însă acestea implică intervenția de deschidere a toracelui și nu reproduce condițiile hemodinamice din intervențiile percutane (14, 15). Astfel de date nu sunt disponibile la oameni.

Impactul supraacut și acut al modificărilor de hemodinamică impuse de intervențiile percutane asupra morfo-funcționalității VD cât și a funcției VD asupra măsurătorilor efectuate în sala de cateterism periprocedural au fost foarte puțin studiate. Ele reprezintă însă elemente esențiale care trebuie înțelese astfel încât îngrijirea periprocedurală a acestor pacienți să fie optimă. Mai mult, aceste intervenții percutane oferă un model fiziologic unic în care modificarea funcției VD secundară schimbărilor de hemodinamică poate fi studiată fără efectul de confuzie al chirurgiei cardiace.

PPVI a evoluat ca o alternativă sigură și fezabilă la chirurgia cardiacă și a fost asociată cu revers-remodelarea VD și îmbunătățirea capacității de efort (16). În timp ce

beneficiile clinice și hemodinamice ale implantării valvulare pulmonare au fost investigate de mai mulți ani, numai câteva studii mici au încercat caracterizarea modificărilor acute și pe termen mediu ale funcției VD și VS după PPVI la pacienți cu RP cronică, utilizând și imagistică de deformare miocardică (8, 16, 17). Până în acest moment, date de ecocardiografie standard și analiză speckle tracking nu sunt disponibile pentru rezultatele obținute prin procedura modificată a PPVI în doi timpi.

Evaluarea morfologică și funcțională a VD se poate realiza prin multiple metode invazive sau non-invazive. Dintre metodele imagistice, ecocardiografia rămâne suverană prin disponibilitate, absența reacțiilor adverse și cost relativ redus aducând informații esențiale despre performanța și morfologia VD. Noi metode imagistice s-au alăturat pentru îmbunătățirea evaluării VD precum imagistica Doppler miocardică (DMI), speckle tracking imaging (STE) sau ecocardiografia 3D. Toate aceste metode pot fi acum accesate de clinician și pot ajuta la depistarea modificărilor subtile, inclusiv subclinice ale funcției și morfologiei VD.

PARTEA SPECIALA

4. Ipoteze de lucru și obiectivele generale.

Regurgitarea pulmonară este o problemă reziduală frecventă după corecția chirurgicală a ToF în care suprasolicitarea cronică de volum a VD conduce la dilatarea și disfuncția VD (18). Chiar dacă RP poate fi tolerată clinic bine mai mulți ani, poate conduce la scăderea progresivă a toleranței la efort, insuficiență cardiacă, tahiaritmii și moarte subită cardiacă (19). Implantarea percutană a unei valve pulmonare (PPVI) s-a dovedit în ultimii ani a fi o alternativă non-chirurgicală sigură și fezabilă pentru tratamentul disfuncției de TEVD și a RP. A fost asociat cu revers-remodelare pozitivă și îmbunătățirea capacității de efort (20). Există totodată studii care arată că pre-implantarea unui stent în TEVD înaintea valvei propriu-zise reduce incidența fracturilor de stent valvular (21) și asigură o zonă stabilă pentru implantarea în siguranță a valvei în TEVD (22).

În timp ce beneficiile hemodinamice ale implantării valvulare au fost investigate de mai mulți ani, numai câteva studii mici au încercat caracterizarea modificărilor acute ale funcției VD și VS după PPVI (23, 24). Având în vedere că această procedură conduce la înlăturarea instantanee a suprasarcinii cronice de volum VD, ea creează un model uman interesant pentru studierea efectelor acestor modificări de sarcină asupra funcției VD. Mai mult, pentru că ambele intervenții, pre-implantarea stentului și PPVI, necesită inflarea unui balon în TEVD pentru realizarea intervenției, permit studierea funcției VD în timpul și după creșterea bruscă, severă și de scurtă durată a post-sarcinii VD. Din cunoștințele noastre, efectele imediate a unei asemenea suprasarcini de presiune VD asupra funcției acestuia nu au fost studiate până acum la oameni.

Având în vedere că ambele intervenții evită by-pass-ul cardiopulmonar și potențialele efectele cardio-depresive tranzitorii ale chirurgiei cardiace (25, 26), oferă o oportunitate unică de a studia funcția VD ca răspuns la alterări pure de umplere VD.

În lucrarea de față ne-am propus următoarele obiective:

Studiul I

Evaluarea modificărilor de funcție VD secundare unei creșteri acute severe de post-sarcină la pacienți cu intervenții percutane pe valva pulmonară. Secundar, ne-am propus evaluarea modificărilor induse de anestezia generală asupra funcției VD.

Studiul II

- Investigarea și caracterizarea modificărilor funcționale și morfologice biventriculare ca urmare a schimbărilor de hemodinamică apărute precoce după implantarea percutană de valvă pulmonară utilizând și imagistica deformării miocardice, la pacienți la care pre-stentarea TEVD a dus la RP cronică severă.
- Evaluarea schimbărilor morfologice și funcționale ale VD dar și VS, pe termen scurt și mediu după implantarea percutană de valvă pulmonară și îndepărtarea suprasolicitării cronice de volum/presiune a VD, evaluând și deformarea miocardică sistolică globală și regională.
- Caracterizarea interacției interventriculare în modificările de hemodinamică VD

5 Metodologia generală a cercetării

5.1 Lotul de studiu

Am înrolat prospectiv în studiu toți pacienții cu patologie congenitală care au fost internați în departamentele de patologie cardiovasculară și cardiologie pediatrică în perioada octombrie 2012 – august 2013 pentru intervenție percutană asupra valvei pulmonare.

Am inclus prospectiv 28 de pacienți cu patologie congenitală cu indicație de intervenție percutană asupra valvei pulmonare. Au fost excluși din studiu 4 pacienți: 1 pacient nu a îndeplinit criteriile anatomice pentru implantarea în siguranța a unui stent în TEVD iar la 3 pacienți procedura de PPVI a fost modificată cu implantarea atât a stentului cât și a valvei pulmonare în aceeași ședință intervențională, fără cele 2 luni de interval pe care le implica protocolul de studiu. De asemenea, la 4 pacienți, imaginea ecocardiografică la evaluarea în sala de cateterism a fost suboptimală pentru analiză. Astfel, datele din sala de cateterism sunt disponibile de la 13 proceduri PSI și 18 proceduri PPVI (31 de proceduri în total).

Studiul s-a desfășurat în cadrul Spitalului Universitar Gasthuisberg, Leuven, Belgia.

5.2 Respectarea normelor deontologice

Protocolul studiului a fost aprobat de Comisia de Etică a Spitalului Universitar Gasthuisberg, Leuven, Belgia. Toți pacienții incluși în analiză au semnat un consimțământ informat iar în cazul pacienților cu vârstă sub 18 ani, consimțământul a fost obținut de la unul din părinți.

5.3 Protocol de urmărire al pacienților (Time-line)

Pacienții înrolați au urmat procedura de implantare a valvei pulmonare în doi timpi: pre-stentarea TEVD și, la 2 luni distanță, PPVI. Pentru ambele proceduri, PSI și PPVI, a fost efectuată ecocardiografie transtoracică la 5 momente diferite, cum urmează: cu o zi înainte și cu o zi după procedură; în sala de cateterism – prima ecografie la 10 minute după inducerea anesteziei și intubarea oro-traheală, a doua ecografie imediat după inflarea balonului în TEVD pentru implantarea stentului/valvei și a treia ecografie la sfârșitul procedurii, înainte de terminarea anesteziei. La 3 luni de la implantarea valvei pulmonare (ECHO 3m) a fost realizată o altă evaluare ecocardiografică transtoracică completă.

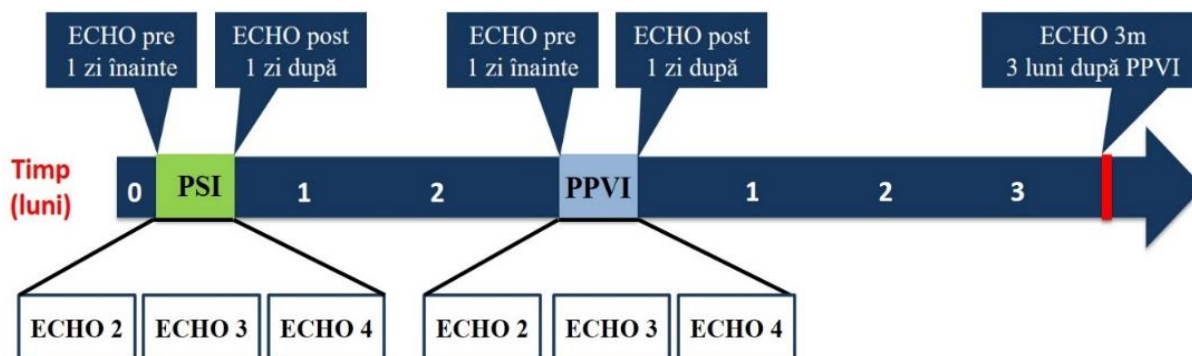


Figura 5. 1: Protocolul de investigare al pacienților în funcție de timpul de la înrolare (Timeline). ECHO – ecocardiografie, PSI – procedura de pre-implantare de stent, PPVI – procedura de implantare percutană de valvă pulmonară.

5.4 Intervenția de implantare percutană a valvei pulmonare

În cadrul Spitalului Universitar Gathuisberg, procedura de PPVI se realizează în două etape succesive. Prima etapă constă în implantarea unui stent în TEVD care să asigure o zonă stabilă pentru viitoarea valvă. A doua etapă, este realizată la 2 luni distanță și este reprezentată de implantarea valvei propriu zise. Intervalul liber este considerat necesar pentru a permite proliferarea endotelială și fixarea stentului la peretele TEVD și al arterei pulmonare.

Anestezia generală

Toate procedurile PSI și PPVI au fost efectuate sub același protocol de anestezie generală. Anestezia a fost indusă prin administrarea combinație de propofol și remifentanil iar pentru menținere anesteziei a fost folosită administrarea inhalatorie de sevoflurane.

Tehnica procedurilor intervenționale de PSI și PPVI

Procedurile de PSI și PPVI urmează în mare aceeași pași. Implantarea unui stent sau valvă se realizează prin umflarea unui balon și ocluzia completă a TEVD cu durată medie de 15-20 secunde.

5.5 Parametrii analizați

Evaluarea pacienților pe durata studiului a inclus colectarea de date clinice, ECG, ecocardiografice (Ecocardiografie standard și prin imagistică de deformare miocardică speckle tracking) și de cateterism cardiac drept.

5.6 Analiza statistică

Modificările parametrilor hemodinamici și ecocardiografici pe parcursul timpului au fost analizate utilizând mixed models cu matrice de covarianță nestructurat având timpul ca

efect fix și corecție post-hoc pentru comparații multiple de tip Bonferroni. Acest tip de analiză statistică a fost ales în locul analizei de varianță de tip ANOVA pentru măsurători repetate pentru a putea ține cont de câteva date lipsă pe durata urmăririi pacienților. Testul t-student nepereche a fost utilizat pentru compararea mediilor între două eșantioane cu valori continue normal distribuite. O valoare a $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Tabel 5. 1: Caracteristici clinice și demografice ale pacienților analizați.

Caracteristicile clinice și demografice	Procedura PSI N=17	Procedura PPVI N=18	Toți pacienții N=23
Vârsta (ani)	16.3±10.1	16.5±8.7	16.5±8.7
Sex (bărbat)	12 (70.5%)	12 (66.6%)	15 (65.2%)
Greutate (Kg)	47.9±21.5	50.0±22.0	48.4±22.2
Inălțime (cm)	151.0±24.5	154.8±24.7	151.6±25.1
FC (bpm)	78.8±11.5	77.8±10.2	-
BSA (m²)	1.41±0.4	1.46±0.4	1.41±0.4
Diagnostic			
TOF	11 (61.1%)	13 (72.2%)	15 (65.2%)
DORV	2 (11.1%)	0	2 (8.6%)
SA	3 (16.6%)	2 (11.1%)	3 (13.0%)
SP izolată	2 (11.1%)	2 (11.1%)	2 (8.6%)
Tr A	0	1 (5.5%)	1 (4.34%)
Valva pulmonară			
RP severă	12 (66.6%)	18 (100%)	10 (55.5%)
SP severă	3 (17.6%)	0	3 (16.6%)
Leziune mixtă	2 (11.7%)	0	5 (27.7%)
Ani de la ultima intervenție TEVD	13.9±7.5 (4.1-32.9)	13.6±5.4 (6.7-29.3)	13.7±7.0 (4.1-32.9)

BSA – suprafața corporală, DORV – ventricul drept cu dublă cale de ieșire, FC – frecvență cardiacă, RP – regurgitare pulmonară, SA – stenoză aortică, SP – stenoză valva pulmonară, TOF – tetralogie Fallot, TEVD – tract de ejecție ventricul drept, Tr A – truncus arteriosus;

6 STUDIUL I – Creșterea acută severă a postsarcinii - un nou mecanism de ‚stunning’ al ventriculului drept

6.1 Pacienți și metode

În total, au fost efectuate urmărite 31 proceduri (124 de ecocardiografii).

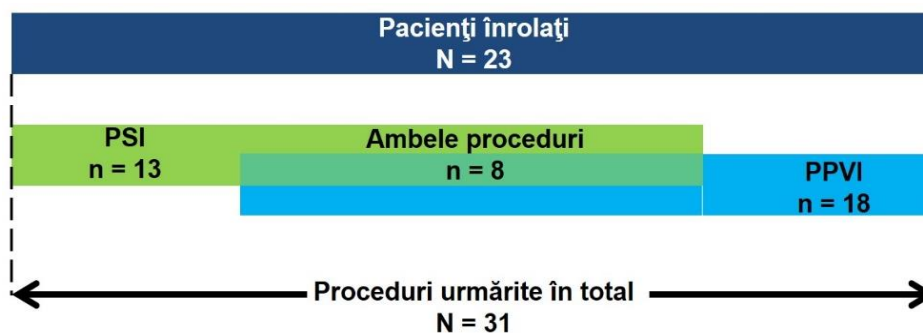


Figura 6. 1: Sumar al numărului de pacienți înrolați în funcție de procedura urmărită.

6.2 Rezultate

S-a observat la ambele loturi de pacienți dilatarea VD cu valori ale TAPSE și S' VD la limita inferioară a normalului sau sub normal în timp ce VD-FAC și VD-GLS au fost în limite normale la înrolare (Tabelul 6.4)

6.2.1 Efectul anesteziei asupra funcției ventriculare drepte

Pentru evaluarea modificărilor de funcție VD secundare anesteziei generale am comparat datele obținute în ECHO 1 cu cele din ECHO 2 pentru ambele proceduri, separat și împreună. Inducerea anesteziei a condus la o scădere semnificativă a GIM – TEVD (ECHO1 vs ECHO2, pentru ambele grupuri: scădere cu 20.4%) și a parametrilor ecocardiografici de funcție VD: scădere cu 10.9% a FAC - VD, scădere cu 20.5% a TAPSE, scădere cu 29.7% a S' VD precum și o scădere cu 14.5% a VD - GLS, toate $p < 0.05$.

6.2.2 Efectul acut al implantării percutane de stent și valvă pulmonară asupra funcției ventriculului drept

Pentru a investiga modificările acute de funcție VD secundare PSI și PPVI au fost comparate datele obținute prin ECHO2, ECHO3 și ECHO4. Pe parcursul ambelor proceduri,

TEVD a fost complet ocluzionat prin inflarea unui balon pe o durată de 20 sec și 15 sec, respectiv. Durata medie între dezumflarea balonului din TEVD și înregistrarea datelor ecocardiografice ECHO3 a fost de 270 ± 126 sec și 132 ± 102 sec, respectiv. Modificările de dimensiuni și de parametri ecocardiografici considerați a reflecta funcția VD sunt redați în Tabelul 6.5 pentru ambele proceduri, PSI și PPVI.

PSI

Procedura de PSI a condus la o scădere imediată a GIM-TEVD după implantarea stentului în TEVD și a prezentat un trend de creștere până la finalul procedurii. Parametrii surogat de funcție VD au prezentat modificări minore imediat după implantarea stentului dar cu o creștere semnificativă până la sfârșitul procedurii. Deși nu a fost semnificativă statistic, s-a observat un trend de creștere a DTD-VD indexat și a ATD-VD indexată. La sfârșitul procedurii toți pacienții au prezentat RP liberă, cu un singur pacient având SP ușoară reziduală.

PPVI

Procedura de PPVI a condus la o scădere a tuturor parametrilor considerați a reflecta funcția VD precum FAC-VD, TAPSE, S' VD și GLS-VD imediat după implantarea valvulară cu o creștere consecutivă până la finalul procedurii. Dimensiunile VD au diminuat semnificativ imediat după implantarea valvulară și au continuat să descrească până la sfârșitul procedurii. Nu s-au observat modificări semnificative statistic ale GIM-TEVD deși valorile acestui parametru au urmat același pattern de descreștere și apoi creștere ca și cel al parametrilor surogat de funcție VD.

Implantare percutană a stentului valvulat pulmonar a condus la reducerea eficiență a RP, cu 14 pacienți (77.77%) fără RP sau doar RP minimă la sfârșitul procedurii în timp ce 4 pts (22.22%) au avut doar RP ușoară.

S-a observat o scădere semnificativă a frecvenței cardiace la sfârșitul procedurii de PPVI comparativ cu ECHO3.

Tabel 6. 2: Modificările parametrilor ecocardiografici morfo-funcționali înainte și după inducerea anesteziei.

	Grup PSI			Grup PPVI			Toate procedurile		
	ECHO 1	ECHO 2	<i>p</i>	ECHO 1	ECHO 2	<i>p</i>	ECHO 1	ECHO 2	<i>p</i>
FC (bpm)	80.0±11.5	72.6±12.8	0.01	77.8±10.2	75.4±13.3	0.29	78.3±10.7	74.2±12.9	0.01
VD FAC (%)	43.4±7.0	37.7±7.4	0.001	45.6±8.1	40.7±6.9	0.005	43.9±7.8	39.4±7.1	0.000
TAPSE (mm)	16.1±2.4	13.6±2.3	0.000	17.3±2.4	14.2±2.4	0.000	16.8±2.3	14±2.3	0.000
S' VD(cm/s)	7.2±1.8	5.3±1.7	0.000	7.7±1.6	5.8±1.4	0.000	7.5±1.6	5.6±1.5	0.000
E' VD	-9.5±2.1	-7.9±2.4	0.02	-10.9±2.1	-8.2±2.5	0.002	-9.7±2.08	-8.0±2.4	0.000
E VD (cm/s)	47.0±10.1	50.5±9.7	0.05	58.7±14.7	49.0±10.8	0.01	55.2±14.3	45.4±10.5	0.001
A VD (cm/s)	39.4±14.5	36.8±10.6	0.5	48.2±14.2	41.9±13.1	0.15	36.6±16.8	32.9±14.4	0.46
VD-GLS (%)	-22.7±3.1	-19.5±2.9	0.000	-22.8±2.7	-19.7±2.8	0.000	-22.7±2.7	-19.6±2.8	0.000
GIP-TEVD (mmHg)	31.7±21.3	21.6±18.4	0.000	25.1±13.6	14.6±8.5	0.00	28.2±16.8	17.5±13.7	0.000
ATD-VD	21.1±5.8	19.5±5.6	0.02	23.8±5.2	22.5±5.3	0.01	22.8±5.6	21.2±5.5	0.008

Tabel 6. 3: Parametrii morfo-funcționali ai ventriculului drept înregistrați în sala de catetersim, pe durata procedurilor de PSI și PPVI.

Variabile	Procedura PSI (N=13)			Procedura PPVI (N=18)		
	Inainte de PSI	După PSI	Sfârșit procedură	Inainte de PPVI	După PPVI	Sfârșit procedură
	(ECHO 2)	(ECHO 3)	(ECHO 4)	(ECHO 2)	(ECHO 3)	(ECHO 4)
FC (bpm)	72.6±12.8	73.5±11.2	75±11.5	75.4±13.3	74.5±12.4 [#]	67.5±12.4
DTD VD i bazal (mm/m²)	30.9±8.7	30.8±11.6	31.6±9.5	30.4±7.6	29.3±7.7 [*]	28.0±6.4
ATD-VD i (cm²/m²)	14.7±2.7	15.3±3.8	15.4±3.1	16.2±2.3	15.2±3.2	14.8±1.9
VD-FAC (%)	37.7±7.4	36.7±8.6 [#]	46.8±7.7	40.7±6.9	33.1±6.5 ^{*,#}	36.9±5.5
TAPSE (mm)	13.6±2.3	12.9±1.7 [#]	15.2±2.4	14.2±2.4	12.1±2.4 ^{*,#}	14.1±2.5
S' VD(cm/s)	5.3±1.7	5.1±0.9 [#]	6.4±1.9	5.8±1.4	4.6±1.1 ^{*,#}	5.5±1.6
E' VD(cm/s)	-7.9±2.4	-7.8±1.7	-8.2±3.0	-8.2±2.5	-5.6±1.6 ^{*,#}	-8.0±2.2
E VD (cm/s)	40.6±8.3	50.5±7 ^{*,#}	44.9±8.3	49.0±10.8	53.0±13.8	53.1±11.1
E/A VD	1.1±0.2	1.3±0.4	1.2±0.2	1.2±0.4	1.0±0.3 [#]	1.4±0.6
VD-GLS (%)	-19.5±2.9	-19.3±2.5 [#]	-22.7±3.96	-19.7±2.8	-16.4±3.0 ^{*,#}	-18.4±2.6
GIP-TEVD (mmHg)	21.6±18.4	9.1±6.4 [*]	12.2±7.5	14.3±7.8	11.6±5.6 [#]	13.3±7.2

GIP –TEVD – Gradientul instantaneu maxim pulmonary – tract de ejeție VD, i – indexat, PSI – Implantare de stent pulmonar, , S' VD – viteza maximă sistolică la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, , VD – ventricul drept, VD FAC – fracția de modificare a ariei VD, VD GLS – strainul systolic longitudinal global VD. ^{*}p<0.05 vs ECHO 2, [#]p<0.05 vs ECHO 4;

7 STUDIUL II – Efectele pe termen scurt și mediu asupra funcției VD ale modificărilor de hemodinamică secundare implantării percutane de valvă pulmonară

7.1 Pacienți și metode

Datele peri-procedurale (înainte și după intervenție) sunt disponibile în cazul a 17 proceduri de PSI și 18 proceduri PPVI (35 de proceduri în total).

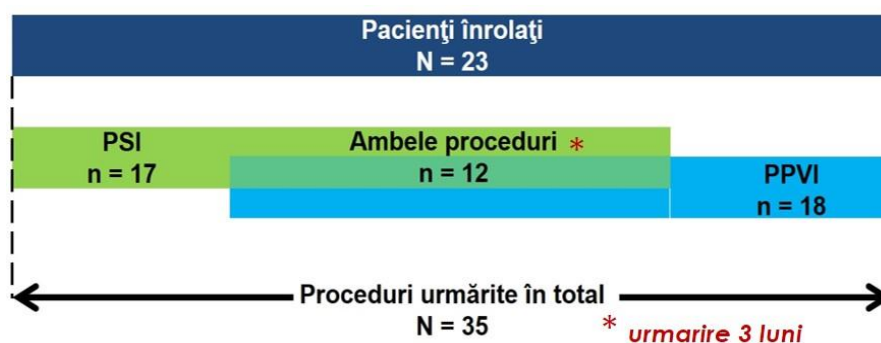


Figura 7. 1: Pacienți înrolați în studiu în funcție de tipul de procedură intervențională.

Pentru ambele proceduri, PSI și PPVI, a fost efectuată ecocardiografie transtoracică la momente diferite: cu o zi înainte de procedură (ECHO pre-PSI respectiv ECHO pre-PPVI), a doua zi după procedură (ECHO post-PSI respectiv, ECHO post-PPVI) și la 3 luni de la implantarea valvei pulmonare (ECHO 3m).

7.2 Rezultate

7.2.1 Rezultate generale

Au fost analizați predominant pacienți tineri (16.5 ± 8.7 ani, range 4.3 -44.8 ani) având ca patologie congenitală în principal ToF sau DORV (VD cu dublă cale de ieșire) corectate chirurgical. Durata medie de la ultima intervenție chirurgicală a pacienților înrolați a fost de 12.3 ± 6.3 ani. Toți pacienții supuși intervenției de PPVI au avut RP severă ca și consecință a pre-stentării TEVD anterior cu 2 luni. La înrolare, toți pacienții au avut regurgitare tricuspidiană ușoară (grad I) și nu s-au observat modificari în severitatea RT secundare procedurilor intervenționale.

S-a observat la ambele loturi de pacienți dilatarea cavității ventriculare drepte cu valori ale raportului VD/VS 1.0 ± 0.1 . Parametrii ecografici de funcție sistolică VD precum TAPSE și S' VD au fost sub limita normalului în timp ce VD-FAC și VD-GLS au fost în limite normale la înrolare (Tabelul 7.4). Pacienții înrolați au prezentat dimensiuni și funcție VS (evaluată atât convențional cât și prin imagistică de deformare miocardică) în limite normale.

7.2.2 Efectul pe termen scurt al implantării percutane de stent și valvă pulmonară asupra funcției ventriculului drept

Rezultatele obținute prin analiza datelor înregistrate cu o zi înainte și cu o zi după procedurile intervenționale (ECHO pre și post, respectiv) sunt sumarizate în Tabelul 7.4

Tabel 7. 1: Modificările parametrilor morfo-funcționali VD înainte și după intervențiile percutane de implantare de stent și valvă pulmonară.

Variabile	PSI (Nr pts 17)			PPVI (Nr pts 18)		
	ECHO pre-PSI	ECHO post-PSI	<i>p</i>	ECHO pre-PPVI	ECHO post-PPVI	<i>p</i>
FC (bpm)	78.8±11.5	90.2±11.0	0.000	77.8±10.2	72.7±11.0	0.05
ATDVDi (cm ² /m ²)	15.8±2.4	16.0±2.3	0.004	16.9±2.7	14.9±2.5	0.000
DTDVDi Bazal (mm/m ²)	30.1±8.1	30.8±9.0	0.03	30.4±8.2	27.7±7.1	0.000
Raport VD/VS (%)	1.0±0.1	1.08±0.1	0.08	1.1±0.16	0.95±0.14	0.000
GIM-TEVD (mmHg)	32.6±20.6	17.6±8.8	0.003	24.5±12.5	22.1±9.7	0.18
VD - FAC (%)	41.9±7.2	48.1±9.5	0.000	45.6±8.1	39.2±8.4	0.000
TAPSE (mm)	16.3±2.2	17.0±2.2	0.001	17.3±2.4	15.5±2.5	0.000
VD- GLS (%)	-22.6±2.7	-23.9±3.6	0.04	-22.8±2.7	-20.5±3.1	0.000

ATDVD – aria telediastolică VD, GIP –TEVD – Gradientul instantaneu maxim tract de ejeție VD, PSI – Implantare de stent pulmonar, PPVI – implantare percutană de valvă pulmonară, S' VD – viteza maximă sistolică la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VD – ventricul drept, VD FAC – fracția de modificare a ariei VD, VD GLS – strainul sistolic longitudinal global VD.

PSI

După intervenția de PSI s-a înregistrat o ușoară creștere a dimensiunilor VD asociată cu o creșterea a parametrilor surogat de funcție VD: VD-FAC, S' VD și TAPSE cât și a VD-GLS împreună cu o scădere semnificativă a GIM-TEVD.

Deformarea miocardică regională a evidențiat o creștere semnificativă statistic doar la nivelul SL-VD și SL-SIV în segmentele apicale în timp ce în segmentele mediu și bazal creșterea nu a atins semnificație statistică. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între valorile SL bazal versus cel apical (Figurile 7.3 și 7.4)

La nivelul VS s-a observat doar o scădere minoră a VTDVS indexat fără modificări în parametrii de umplere VS sau funcție sistolică (Tabelul 7.5).

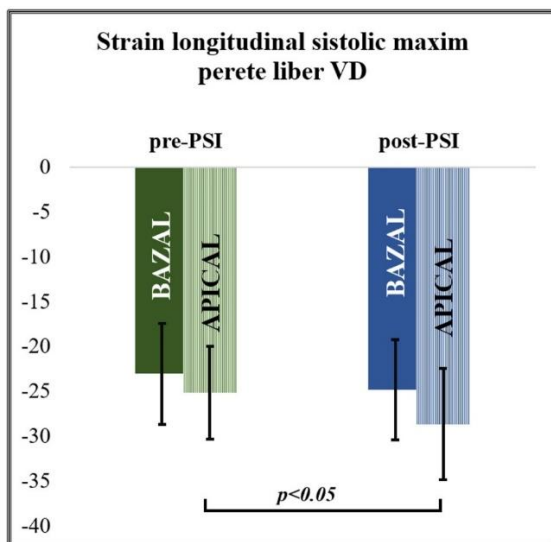


Figura 7. 2: Strainul sistolic longitudinal maxim la nivelul peretelui liber VD înainte și după procedura de implantare percutană a unui stent în tractul de ejecție al acestuia.

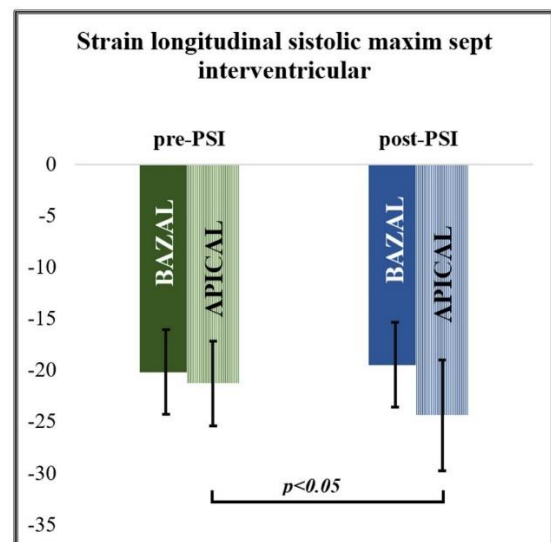


Figura 7. 3: Strainul sistolic longitudinal maxim la nivelul septului interventricular înainte și după procedura de implantare percutană a unui stent în tractul de ejecție al VD.

PPVI

Intervenția de PPVI, care implică restaurarea funcției valvei pulmonare cu reducerea masivă a presarcinii VD, a condus la modificări opuse celor induse de PSI care implică creșterea presarcinii VD. Astfel, s-a observat o reducere semnificativă a dimensiunilor VD cu scăderea raportului VD/VS. Odată cu scăderea presarcinii VD s-a înregistrat o scădere

semnificativă a parametrilor surogat de funcție VD precum TAPSE, S' VD și VD-FAC alături de reducerea deformării miocardice exprimate prin VD-GLS. Aceste schimbări au fost însoțite de o scădere semnificativă a frecvenței cardiace fără modificări de postsarcină în condițiile menținerii aceleiași GIM-TEVD comparând ECHO pre-PPVI cu ECHO post-PPVI ((Tabelul 7.4).

Deformarea miocardică longitudinală segmentară a avut un comportament diferit la nivelul bazei VD comparativ cu zona apicală VD. Astfel, s-a înregistrat o scădere semnificativă a SL – VD mediu și bazal și a SL-SIV apical, în timp ce în celelalte regiuni, scăderea deformării miocardice nu a atins valoare statistică (Tabel 7.5, Figurile 7.5 și 7.6).

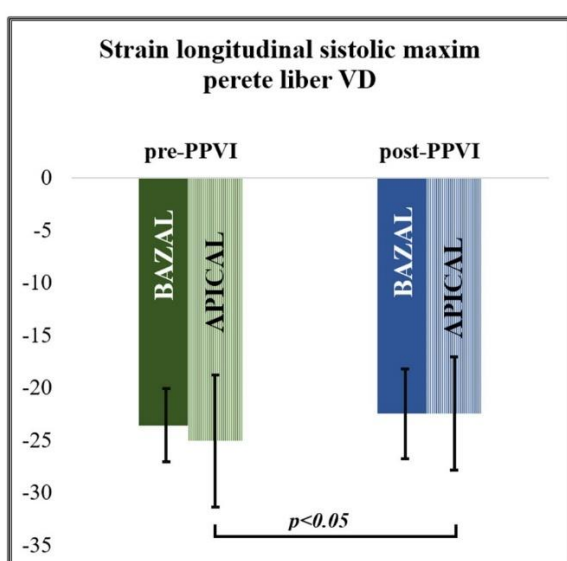


Figura 7. 4: Strainul sistolic longitudinal maxim la nivelul peretelui liber VD înainte și după procedura de implantare percutană a unui stent în tractul de ejeție al acestuia.

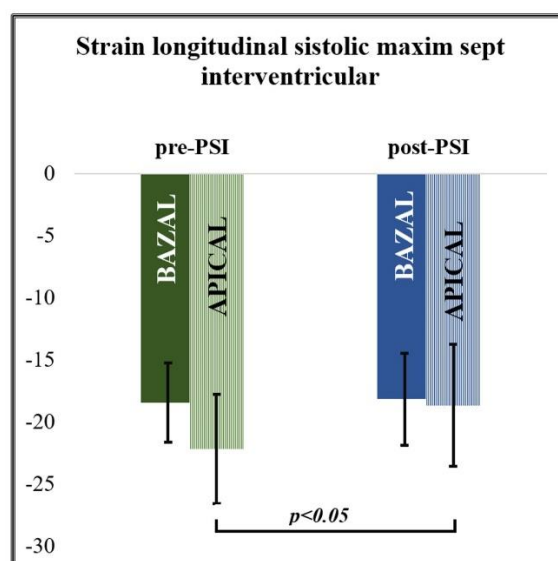


Figura 7. 5: Strainul sistolic longitudinal maxim la nivelul septului interventricular înainte și după procedura de implantare percutană a unei valve în tractul de ejeție al VD.

S-a observat de asemenea o creștere a dimensiunilor VS însoțită de creșterea VB-VS indexat fără modificări în FEVS sau deformării miocardice sistolice VS (Tabelul 7.6)

7.2.3 Efectul pe termen mediu al implantării percutane de stent și valvă pulmonară asupra funcției ventriculului drept

Din pacienții incluși în studiu, 12 (9 bărbați (75%), vârstă medie 13.1±14.7 ani) au fost urmăriți pe parcursul ambelor proceduri și au fost evaluați la vizita de urmărire la 3 luni

de la implantarea valvei pulmonare. Dintre aceștia, 4 pacienți au avut leziuni mixte de valvă pulmonară (RP și SP moderate) în momentul trimerii către centrul în care a avut loc studiu, pentru intervenția valvulară. Restul de pacienți au avut RP severă.

Dimensiunile VD cât și raportul VD/VS au crescut la 2 luni după PSI cu o descreștere semnificativă ulterioară la 3 luni de la implantarea valvei pulmonare. S-a înregistrat doar un trend de creștere a parametrilor ecografici surogat de funcție VD la 2 luni de la PSI în timp ce la 3 luni după PPVI a existat o scădere semnificativă a acestor parametri (Tabel 7.6, Figură 7.7).

Dimensiunile VS s-au modificat semnificativ doar după PPVI cu o creștere a VTD-VS indexat. Volumul bătaie VS a scăzut ușor la 2 luni după PSI în timp ce la 3 luni după implantarea valvei pulmonare a crescut semnificativ (Tabel 7.7).

Tabel 7. 2: Modificările parametrilor morfo-funcționali ai ventriculului stâng înainte și după procedurile percutane de implantare de stent/valvă pulmonară.

Variabile	PSI (Nr pts 17)			PPVI (Nr pts 18)		
	ECHO pre-PSI	ECHO post-PSI	p	ECHO pre-PPVI	ECHO post-PPVI	p
FC (bpm)	78.8±11.5	90.2±11.0	0.000	77.8±10.2	72.7±11.0	0.05
VTDVS i (ml/m ²)	69.0±23.9	66.0±23.1	0.02	53.8±22.9	57.0±25.5	0.04
DTDVS i (mm/m ²)	34.4±14.1	33.1±14.0	0.45	29.6±10.6	30.7±10.5	0.02
FEVS (%)	57.5±4.6	57.0±4.8	0.67	59.0±5.3	59.4±5.2	1
VB VS i	36.8±18.6	34.5±18.6	0.12	36.8±14.6	39.8±14.0	0.01
E VS(cm/s)	97.3±28.5	108.6±19.6	0.6	102.8±19.6	95.3±18.8	0.09
E'lat VS (cm/s)	15.7±2.9	117.6±3.6	0.11	17.9±4.0	14.7±3.5	0.001
E/E' VS	6.3±1.7	6.5±2.0	0.69	5.7±1.4	6.6±2.0	0.2
VS - GLS (%)	-20.0±2.5	-19.1±1.5	0.1	-20.1±2.2	-19.5±2.5	0.35

DTD VS – diametrul telediastolic VS, E – viteza maximă diastolică precoce VD, E' – viteza miocardică diastolică anulară precoce, FEVS – fracția de ejeție VS, PSI – Implantare de stent pulmonar, PPVI – implantare percutană de valvă pulmonară, VS GLS – strainul sistolic longitudinal global VS, VS – ventricul stâng, VTD VS – volum telediastolic VS, VB VS – volum bătaie VS.

Tabel 7. 3: Modificări pe termen mediu după implantarea PPVI – parametrii ventriculului drept.

Variable	PSI (No pts 12)		PPVI (No pts 12)		Urmărire 3 luni	p ^{&}
	ECHO pre-PSI	ECHO post-PSI	ECHO pre-PPVI	ECHO post-PPVI	ECHO 3m	
Frecvență cardiacă (bpm)	73.6±11.4	87.0±12.5	78.9±12.1 [#]	74.0±11.9	67.5±9.4	0.00
ATD VD i (cm²/m²)	15.5±2.4	16.0±2.3	17.0±2.7 ^{*,#}	15.2±2.4	14.0±2.1	0.00
DTD VD Bazal i (mm/m²)	29.9±8.1	29.2±8.4	30.1±7.4 ^{*,#}	27.6±7.3	26.2±7.2	0.00
Raport VD/VS (%)	1.0±0.14	1.03±0.16	1.1±0.16 ^{*,#}	0.95±0.14	0.85±0.14	0.00
GIP - TEVD (mmHg)	23.2±15.0	16.4±7.8	21.9±7.2	22.0±8.1	20.5±8.5	0.10
VD - FAC (%)	40.6±9.3	49.5±9.7	47.4±8.4 ^{*,#}	39.7±8.3	39.6±7.6	0.00
TAPSE (mm)	17.0±2.4	17.6±2.7	18.0±2.2 [#]	15.8±2.45	15.0±3.2	0.00
S' VD (cm/s)	7.6±1.8	8.6±1.7	8.2±1.6 [#]	7.0±1.5	7.0±1.5	0.00
E' VD (cm/s)	-9.1±2.4	-9.7±2.1	-10.6±2.4 [#]	-7.7±2.7	-7.6±2.3	0.02
VD- GLS (%)	-22.5±3.1	-23.2±3.5	-23.4±3.0 ^{*,#}	-21.0±3.7	-20.7±3.6	0.01

ATD VD – aria telediastolică VD, E – viteza maximă diastolică precoce VD, E' – viteza miocardică diastolică anulară precoce, FEVS – fracția de eiecție VS, GIP –TEVD – Gradientul instantaneu maxim pulmonary – tract de eiecție VD, PSI – Implantare de stent pulmonar, PPVI – implantare percutană de valvă pulmonară, S' VD – viteza maximă sistolică la nivelul inelului tricuspidian lateral, TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, , VD – ventricul drept, VD FAC – fracția de modificare a ariei VD, VD GLS – strainul systolic longitudinal global VD, *p<0.05 vs ECHO pre-PSI, #p<0.05 vs ECHO 3m, & valoarea p este derivată din analiza mixed models cu covarianță nestructurată și timpului drept effect fix.

Tabel 7. 4: Modificări pe termen mediu după implantarea PPVI – parametrii ventriculului stâng.

Variable	PSI (No pts 12)		PPVI (No pts 12)		Urmărire 3 luni ECHO 3m	p ^{&}
	ECHO pre-PSI	ECHO post-PSI	ECHO pre-PPVI	ECHO post-PPVI		
VTD VS Indexat (ml/m²)	47.7±7.2	45.1±6.9	44.9±4.6 [#]	47.0±5.9	52.2±5.7	0.01
DTD VS i (mm/m²)	28.5±4.9	28.5±4.9	28.7±6.1 [#]	29.5±5.8	30.6±5.9	0.01
FEVS (%)	56.1±4.9	57.6±5.1	58.2±5.1	57.5±4.1	56.5±5.2	0.26
VB VS i	34.0±9.2	31.7±8.8	33.3±8.5 ^{*,#}	37.3±10.4	37.5±11.6	0.00
E VS(cm/s)	97.3±25.9	98.3±23.8	102.0±19.7	95.5±21.1	96.8±24.8	0.43
E'lat VS (cm/s)	17.1±3.0	19.1±4.0	17.5±2.5 [#]	14.0±2.9	13.7±3.7	0.00
E/E' VS	5.8±1.7	5.3±2.6	5.7±1.5	6.9±2.2	6.3±2.6	0.29
VS - GLS (%)	-18.9±1.9	-18.4±1.9	-20.0±2.4	-19.5±2.9	-18.5±3.1	0.00

DTD VS – diametrul telediastolic VS, E – viteza maximă diastolică precoce VD, E' – viteza miocardică diastolică anulară precoce, FEVS – fracția de ejeție VS, PSI – Implantare de stent pulmonar, PPVI – implantare percutană de valvă pulmonară, S' VD – viteza maximă sistolică la nivelul inelului tricuspidian lateral, VS – ventricul stâng, VTD VS – volum telediastolic VS, VB VS – volum bătaie VS. *p<0.05 vs ECHO pre-PSI, #p<0.05 vs ECHO 3m, & valoarea p este derivată din analiza mixed models cu covarianță nestructurată și timpul drept effect fix.

10. Concluzii și contribuții personale

10.1 Concluzii

Implantarea percutană de valvă pulmonară, efectuată în doi timpi, este o procedură eficientă în a restabili competența valvulară și a reduce suprasarcina hemodinamică ventriculară. Reprezintă, prin modificările secvențiale de sarcină ventriculară, un model bun pentru a studia, la oameni, efectele modificărilor de hemodinamică asupra funcției VD.

Evaluarea morfologică și funcțională a VD se poate realiza prin multiple metode invazive sau non-invazive, însă, dintre metodele imagistice, ecocardiografia rămâne suverană prin disponibilitate, absența reacțiilor adverse și cost relativ redus aducând informații esențiale despre performanța și morfologia VD. Astfel, studierea modificarea parametrilor ecografici de funcție VD ca urmare a schimbărilor de hemodinamică VD este de importanță practică.

În lucrarea de față am aratat o serie de modificări morfo-funcționale importante pe care le suferă VD ca urmare a schimbărilor de hemodinamică, utilizând ecocardiografia.

- Creșterea acută severă și de scurtă durată a postsarcinii VD secundară implantării unui stent/valvă în TEVD induce o disfuncție miocardică tranzitorie care se recuperează în decurs de câteva minute. Această scădere tranzitorie de contractilitate trebuie luată în considerare atunci când sunt interpretați gradientii presionali transvalvulari după o procedură care implică ocluzia tranzitorie a TEVD. Mecanismul subiacent inducerii disfuncției miocardice în condiții de postsarcină sever crescută este neclar și studii suplimentare sunt necesare pentru a clarifica acest fenomen. Ischemia miocardică prin scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale sistemice este unul din mecanismele propuse ca atare este necesară evaluarea intra-intervențională și a parametrilor de hemodinamică sistemică. Mai mult, rămâne neclar dacă disfuncția tranzitorie indusă de creșterea de scurtă durată a postsarcinii VD este complet reversibilă având în vedere că modelul nostru nu a permis această evaluare în condițiile modificărilor importante și de pre-sarcină. Ca urmare, este necesară investigarea efectului postsarcinii acute severe asupra VD prin metode independente de sarcina ventriculară, precum folosirea curbelor presiune-volum care

permit interpretarea modificărilor de contractilitate miocardică. Totodată, rămâne de investigat dacă aceste modificări de tip „stunning” ventricular secundare creșterii severe de postsarcină sunt regăsite și în cazul unui VD „sănătos” fără modificări morfo-funcționale legate de o patologie congenitală.

- Anestezia generală utilizând propofol ca inducție și sevoflurane pentru menținere are proprietăți cardiodepresive la nivelul VD iar gradientii transvalvulari măsurați sub anestezie pot fi subevaluați. Acest protocol anestetic este actual foarte folosit iar propofolul cu atât mai mult pentru procedurile minim-invazive. Nu am putut evalua dacă efectul cardiovascular observat este rezultatul unui dintre agenții anestezici deși studii din literatură arată o componentă hipotensoare și cardiodepresivă accentuată asociată cu propofolul (27). Rămâne de stabilit dacă există protocoale anestezice mai favorabile, fără efectul cardiovascular descris, care să nu influențeze măsurătorile hemodinamice valvulare efectuate în sala de cateterism. Studiul nostru a evaluat efectele anesteziei generale la nivelul cordului drept și pentru proceduri la nivelul TEVD. Deși pot fi presupuse, rămâne de evaluat dacă aceleași modificări sunt observate la nivelul VS și dacă aceeași subevaluare a gradientilor transvalvulari poate fi întâlnită și la nivelul cordului stâng. Această observație poate avea semnificație clinică mai ales în condițiile creșterii numărului de proceduri percutane de implantare a valvei aortice (TAVI) pentru stenoza aortică.
- Pacienții cu boli cardiace congenitale și patologii de TEVD prezintă VD dilatat cu disfuncție sistolică la nivelul peretelui liber VD și funcție globală VD prezervată. Ca atare, am emis ipoteza că funcția sistolică a SIV este prezervată fiind un mecanism compensator al disfuncției VD. Deși această ipoteză necesită testare ulterioară pe un grup omogen de pacienți cu boli congenitale cardiace, de notat ca importanță clinică este evaluarea multiparametrică a funcției VD mai ales prin ecocardiografie pentru a contura profilul de funcție sistolică VD.
- Implantare unei valve pulmonare cu reducerea suprasolicitării de volum VD conduce alături de revers remodelarea acestuia și la o creștere a volumului telediastolic VS și a volumului bătaie al acestuia, reflectând interacțiunea interventriculară. Aceasta din urmă, în condițiile modificărilor de sarcină VD, poate fi studiată optim cu ajutorul

parametrilor morfologici și funcționali înregistrați prin metoda gold standard IRM cardiac, aceste modificări fiind deja semnalate în literatură la pacienții cu ToF.

- Augmentarea și reducerea presarcinii VD este însoțită de un răspuns funcțional imediat și de o remodelare compensatorie pe termen mediu. Modificările înregistrate ale parametrilor ecocardiografici folosiți de rutină pentru evaluarea funcțională VD sunt rezultatul acestui proces de remodelare și nu ar trebui interpretați eronat ca modificări funcționale ale miocardului ventricular. Pentru stabilirea cu certitudine a modificărilor de contractilitate VD secundare modificărilor de sarcină ventriculară sunt necesare studii invazive precum obținerea curbelor de presiune-volum anterior și ulterior procedurii de implantare valvulară. Aceste manevre invazive nu au indicație clinică și ca atare sunt dificil de efectuat la oameni. Actual sunt propuse metode puțin invazive precum construirea curbelor de presiune-volum prin asocierea IRM cardiac și a cateterismului cardiac (28). Sunt astfel necesare studii ulterioare pentru a compara modificările pure de contractilitate cu modificările înregistrate prin parametrii surogat de funcție ventriculară. Totodată, revers - remodelarea descrisă la nivelul VD a fost evaluată la 3 luni fiind astfel necesară o urmărire pe termen îndelungat pentru descrierea completă a modificărilor suferite de VD după procedura de implantare percutană de valvă pulmonară.
- Ventriculul drept cu suprasolicitare hemodinamică prezintă o pierdere a gradientului bazo-apical al deformării miocardice întrucât, răspunsul adaptativ la inducerea și reducerea presarcinii este regăsit mai ales la nivelul porțiunii apicale, trabeculare, a ventriculului drept. Astfel, utilizarea imagisticii deformării miocardice pentru evaluarea părții trabeculare apicale a VD poate fi de folos în urmărirea pe termen lung a pacienților cu patologie congenitală și suprasarcină de volum, reflectând mai îndeaproape schimbările pe care le suferă VD secundar intervențiilor percutane sau prin schimbarea severității patologiei subiacente. Pentru interpretarea corectă a datelor obținute și pentru a valida ipoteza emisă, sunt necesare studii ulterioare utilizând măsurători IRM cardiac ale volumelor și funcției celor trei compartimente VD și corelarea acestora cu parametrii deformării sistolice miocardice.

10.2 Contribuții personale

O multitudine de situații clinice pot conduce la apariția unei suprasolicitări hemodinamice a VD, însă, odată cu apariția intervențiilor percutane valvulare sau de închidere a șunturilor intracardiace, VD a fost supus unor noi condiții hemodinamice precum înlăturarea suprasarcinii de volum sau presiune în acut, fără impactul suplimentar al chirurgiei cardiace care implică și modificări morfologice semnificative, cum este de exemplu cicatricea post operatorie miocardică (5). Impactul supraacut și acut al modificărilor de hemodinamică impuse de intervențiile percutane asupra VD cât și a funcției VD asupra măsurătorilor efectuate în sala de cateterism periprocedural au fost mai puțin studiate.

În această teză am abordat inițial studierea efectului supraacut al suprasarcinii severe de presiune asupra VD utilizând evaluarea ecocardiografică intra-procedural. Meritul lucrării de față este de a realiza pentru prima dată evaluare ecocardiografică transtoracică înainte, imediat după și la sfârșitul procedurii de implantare percutană de stent/valvă pulmonară în sala de cateterism. Mai mult, acest studiu este primul care demonstrează la oameni că o creștere acută severă și de scurtă durată a postsarcinii VD secundară implantării unui stent/valvă în TEVD induce o disfuncție miocardică tranzitorie care se recuperează în decurs de câteva minute. Este astfel o contribuție personală importantă la stadiul actual al cunoașterii și observațiile acestui studiu se constituie într-o importantă aplicație clinică practică. Am demonstrat că această disfuncție miocardică a VD se asociază cu o scădere a gradientilor transvalvulari pulmonari și, ca urmare, rezultatele hemodinamice ale implantării unui device (stent/valvă) în TEVD necesită a fi evaluate după câteva minute, pentru a permite recuperarea funcției VD și a fluxului antegrad, evitând astfel subevaluarea gradientilor valvulari.

De asemenea, lucrarea de față contribuie la cunoștințele actuale legate de proprietățile cardiodepresive ale anestezicelor fiind unul din puținele studii care investighează efectul acestora asupra funcției VD evaluate prin parametri ecocardiografici convenționali dar și prin analiza deformării miocardice. Am arătat că asocierea propofolului cu sevoflurană deprimă frecvența cardiacă și funcția VD cu scăderea gradientilor transvalvulari. Este de importanță clinică faptul că anestezia generală reduce deformarea miocardică VD și a GIM-TEVD deci implică gradientilor transvalvulari ceea ce poate conduce la o subestimare a gradientilor rezanți după implantarea valvulară și poate masca nevoia unei dilatări valvulare adiționale.

În cel de al doilea studiu, am realizat investigarea modificărilor de funcție și morfologie VD secundare schimbărilor acute de hemodinamică utilizând ca model implantarea percutană de valvă pulmonară. Unul din meritele lucrării de față este legat de modelul ales pentru studierea acestora. Astfel, PPVI s-a realizat în două etape, implantarea unui stent la nivelul TEVD urmată de PPVI la 2 luni distanță. Ca urmare, analiza pre și post – PPVI a inclus o populație omogenă de pacienți cu RP pură secundară implantării de stent, aspect regăsit în foarte puține studii în literatură, atunci când se studiază efectele acestei proceduri asupra VD. Mai mult, a permis evaluarea și a efectului creșterii ușoare a presarcinii VD prin implantare de stent, ceea ce a fost descris în principal pe model animal și nu la oameni. Am arătat că implantarea unui stent în TEVD cu agravarea regurgitării pulmonare și creșterea presarcinii VD conduce la o creștere ușoară a dimensiunilor și defomării miocardice VD în timp ce pe termen mediu conduce la creșterea dimensiunilor VD fără alte modificări ale parametrilor funcționali. Totodată, PPVI cu restabilirea competenței valvulare și reducerea acută și masivă a presarcinii VD duce la o scădere rapidă a dimensiunilor VD, remodelare care continuă în următoarele 3 luni. Reducerea imediată a suprasarcinii de volum este acompaniată și de reducerea tuturor parametrilor care se presupune că indică funcția VD. Aceste date au contribuit la stabilirea influenței majore a geometriei și sarcinii ventriculare asupra parametrilor ecocardiografici de funcție VD prin completarea datelor din literatură. Contribuția personală este legată și de evaluarea acestor date în contextul patologiei congenitale și în sublinierea, ca un factor de importanță clinică, a faptului că modificările înregistrate ale parametrilor ecocardiografici folosiți de rutină pentru evaluarea funcțională VD sunt rezultatul procesului de remodelare și nu ar trebui interpretați eronat ca modificări funcționale ale miocardului ventricular.

Utilizând imagistica speckle tracking cu evaluarea deformării miocardice regionale VD am arătat și că există un pattern diferit al răspunsului adaptativ VD la modificările hemodinamice. Acesta este unul din puținele studii care evaluează strainul longitudinal segmentar pentru evaluarea modificărilor induse prin proceduri percutane de valvă pulmonară. Am demonstrat pierderea gradientului bazo-apical al valorilor SL – VD u modificarea în special a SL apical, atât al peretelui lateral VD cât și septal, ca răspuns la inducerea sau reducerea suprasarcinii de volum prin proceduri percutane la nivelul valvei pulmonare. Această observație este probabil legată de diferențele morfofuncționale ale celor 3 componente ale VD și am emis ipoteza că evaluarea părții trabeculare apicale a VD, cu modificările sale diferite de deformare miocardică poate fi de folos în urmărirea pe termen

lung a pacienților cu patologie congenitală și suprasarcină de volum, reflectând mai îndeaproape schimbările pe care le suferă VD secundar intervențiilor percutane sau prin schimbarea severității patologiei subiacente.

Adițional, am completat datele deja cunoscute despre rolului interdependenței ventriculare în determinarea funcției VD în condițiile patologiei congenitale. Am arătat că parametrii ecografici de funcție VD pot exprima un status diferit al acestuia cu TAPSE redus indicând disfuncție de VD în timp ce VD-FAC și VD-GLS au fost în limite normale la pacienții studiați. Astfel, această diferență a permis emiterea ipotezei că prezervarea funcției SIV este un mecanism adaptativ de compensare a disfuncției VD. Totodată, am arătat o creștere a volumului diastolic VS și a VB VS ca urmare a înlăturării suprasarcinii volemice VD arătând încă o dată existența interdependenței ventriculare și a impactului pe care PPVI îl are la nivel biventricular.

Așadar, datele prezentate în această teză contribuie la cunoștințele existente legate de funcția VD în situații de modificare a încărcăturii hemodinamice aducând elemente originale și cu impact clinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure report of a national heart, lung, and blood institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883-91.
2. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coronary artery disease*. 2005;16(1):13-8.
3. Davlouros P, Niwa K, Webb G, Gatzoulis M. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92(suppl 1):i27-i38.
4. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoege M, et al. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *The American journal of cardiology*. 2006;97(8):1238-43.
5. Bartelds B, Borgdorff MA, Berger RM. Right ventricular adaptation in congenital heart diseases. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2014;1(1):83-97.
6. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, et al. Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: indications and outcomes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;118(2):245-51.
7. Huehnergath KV, Gurvitz M, Stout KK, Otto CM. Repaired tetralogy of Fallot in the adult: monitoring and management. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(12):1663-9.
8. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117(15):1964-72.
9. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European heart journal*. 2010;31(23):2915-57.
10. Boshoff DE, Cools BL, Heying R, Troost E, Kefer J, Budts W, et al. Off-label use of percutaneous pulmonary valved stents in the right ventricular outflow tract: time to rewrite the label? *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013;81(6):987-95.
11. Cools B, Brown SC, Heying R, Jansen K, Boshoff DE, Budts W, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation for free pulmonary regurgitation following conduit-free

surgery of the right ventricular outflow tract. *International journal of cardiology*. 2015;186:129-35.

12. Pagourelas ED, Daraban AM, Mada RO, Duchenne J, Mirea O, Cools B, et al. Right ventricular remodelling after transcatheter pulmonary valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2017.

13. Castillo C, Tapson VF. Right ventricular responses to massive and submassive pulmonary embolism. *Cardiology clinics*. 2012;30(2):233-41.

14. Greyson C, Xu Y, Lu L, Schwartz GG. Right ventricular pressure and dilation during pressure overload determine dysfunction after pressure overload. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;278(5):H1414-H20.

15. GUYTON AC, LINDSEY AW, GILLULY JJ. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circulation Research*. 1954;2(4):326-32.

16. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B, et al. Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume- and pressure-overloaded ventricles. *European heart journal*. 2007;28(15):1886-93.

17. Lurz P, Nordmeyer J, Giardini A, Khambadkone S, Muthurangu V, Schievano S, et al. Early Versus Late Functional Outcome After Successful Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(6):724-31.

18. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, Li W, Francis JM, Moon JC, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(11):2044-52.

19. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1374-83.

20. Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans results in 59 consecutive patients. *Circulation*. 2005;112(8):1189-97.

21. Nordmeyer J, Lurz P, Khambadkone S, Schievano S, Jones A, McElhinney DB, et al. Pre-stenting with a bare metal stent before percutaneous pulmonary valve implantation: acute and 1-year outcomes. *Heart*. 2011;97(2):118-23.
22. Boshoff DE, Cools BL, Heying R, Troost E, Kefer J, Budts W, et al. Off-label use of percutaneous pulmonary valved stents in the right ventricular outflow tract: Time to rewrite the label? *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;81(6):987-95.
23. Coats L, Khambadkone S, Derrick G, Hughes M, Jones R, Mist B, et al. Physiological consequences of percutaneous pulmonary valve implantation: the different behaviour of volume-and pressure-overloaded ventricles. *European heart journal*. 2007;28(15):1886-93.
24. Moiduddin N, Asoh K, Slorach C, Benson LN, Friedberg MK. Effect of transcatheter pulmonary valve implantation on short-term right ventricular function as determined by two-dimensional speckle tracking strain and strain rate imaging. *The American journal of cardiology*. 2009;104(6):862-7.
25. Bussadori C, Oliveira P, Arcidiacono C, Saracino A, Nicolosi E, Negura D, et al. Right and left ventricular strain and strain rate in young adults before and after percutaneous atrial septal defect closure. *Echocardiography*. 2011;28(7):730-7.
26. STEIN KL, BREISBLATT W, WOLFE C, GASIOR T, HARDESTY R. Depression and recovery of right ventricular function after cardiopulmonary bypass. *Critical care medicine*. 1990;18(11):1197-200.
27. Loushin MK. The Effects of Anesthetic Agents on Cardiac Function. In: Iaizzo PA, editor. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 171-80.
28. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;110(14):2010-6.

LISTA LUCRARI STIINȚIFICE PUBLICATE

Articole

1. **Ana Maria Balahura**, Andrada Guță, Vlad Mihalcea, Emma Weiss, Maria Dorobanțu, Daniela Bartoș, Elisabeta Bădilă, Gheorghe Andrei Dan: Pulmonary thromboembolism in an emergency hospital: Are our patients different? Rom J Intern Med. 2017 Jun 27. pii: /j/rjim.ahead-of-print/rjim-2017-0026/rjim-2017-0026.xml. doi: 10.1515/rjim-2017-0026. [Epub ahead of print] *Jurnal BDI*. <https://www.degruyter.com/view/j/rjim.ahead-of-print/rjim-2017-0026/rjim-2017-0026.xml>
2. Pagourelis ED, **Daraban Ana Maria**, Mada RO, Duchenne J, Mirea O, Cools B, Heying, R., Boshoff, D., Bogaert, J., Budts, W., Gewillig, M. and Voigt, J.-U. (2017) Right ventricular remodelling after transcatheter pulmonary valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions* : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 90: 407–417 doi: 10.1002/ccd.26966. *Jurnal ISI - Factor de impact 2.6*.
<http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.umf.ro/doi/10.1002/ccd.26966/abstract>
3. **Ana Maria Daraban**, Ruxandra Jurcut, Elisabeta Badila, Daniela Bartos, Gheorghe Andrei Dan. Following up adult patients with Tetralogy of Fallot. The role of echocardiography. *J Clin Ultrasound*. 2017 Feb;45(2):79-95. doi: 10.1002/jcu.22411. Epub 2016 Nov 10. Review. *Jurnal ISI - Factor de impact 0.906*.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.22411/full>
4. Unlu S, Farsalinos K, Ameloot K, **Daraban AM**, Ciarka A, Delcroix M, Voigt JU. Apical traction: a novel visual echocardiographic parameter to predict survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Feb;17(2):177-83. doi: 10.1093/ehjci/jev131. Epub 2015 Jun 1 - *Jurnal ISI - Factor de impact 5.9*.
<https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jev131>
5. **Ana Maria Daraban**, Roxana Enache, L. Predescu, P. Platon, T. Constantinescu, Carina Mihai, I.M. Coman, Carmen Ginghină, Ruxandra Jurcut. Pulmonary veno-occlusive disease: a rare cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Case presentation and review of the literature. *Rom J Intern Med*. 2015 Apr-Jun;53(2):175-83. ISSN 1220-4749 (Print) – *Jurnal BDI*

<https://www.degruyter.com/view/j/rjim.2015.53.issue-2/rjim-2015-0024/rjim-2015-0024.xml>

6. Elena Popa, **Ana Maria Daraban**, Roxana Enache, Sorin Giusca, Carmen Ginghina, Ruxandra Jurcut. Right ventricular pulsatile afterload and right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension. Romanian Journal of Cardiology, Vol 25, No 3, 2015, 292-303. ISSN:1583-2996 - *Jurnal BDI*
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/arhiva/right-ventricular-pulsatile-afterload-and-right-ventriculo-arterial-coupling-in-pulmonary-hypertension/>
7. Mada RO, Lysyansky P, **Daraban AM**, Duchenne J, Voigt JU. How to define end-diastole and end-systole?: impact of timing on strain measurements. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Feb;8(2):148-57. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.10.010. Epub 2015 Jan 7. *Jurnal ISI –Factor de impact 6.98*
<http://www.imaging.onlinejacc.org/content/jimg/8/2/148.full.pdf>
8. Farsalinos KE, **Daraban AM**, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015;28(10):1171-81, e2. *Jurnal ISI – Factor de impact 6.8*
[http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(15\)00463-0/fulltext](http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(15)00463-0/fulltext)
9. Ivan Stankovic, **Ana Maria Daraban**, Ruta Jasaityte, Aleksandar N. Neskovic, Piet Claus, Jens-Uwe Voigt. Incremental value of the En Face view of the tricuspid valve by Two-Dimensional and Three-Dimensional echocardiography for the accurate identification of the tricuspid leaflets. J Am Soc Echocardiogr 2014 Apr;27(4):376-84. *Jurnal ISI - Factor de Impact 3.8*
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731713009917>

Capitole de carte

1. Bădilă Elisabeta, **Ana Maria Balahura**, Bartoș Daniela. Right ventricular normal funcțiun. Right Heart Pathology From Mechanism to Management, Springer-Verlag London Ltd, Editors: Silviu Ionel Dumitrescu,MD,PhD, Ion C. Tintoiu, MD, PhD, FESC. *In Print.*
2. **Ana Maria Daraban**, Ruxandra Jurcut, Mihaela Amzulescu, B Cools, Heying Ruth, Derize Boshoff, J Bogaert, W Budts, M Gewillig, J-U Voigt, Carmen Ginghină.

Implantare percutană de valvă pulmonară – intervenția potrivită, momentul potrivit?
„Imagistica la bolnavi cardiaci – din pagina cărții la ecranul computerului” vol VII,
red.Carmen Ginghina, 2013. Editura Medicală 2013. ISBN: 978-973-30-0749-7

3. Adriana Ilieșiu, Oana Ioniță, **Ana Maria Daraban**. „Actualități în imagistică’ In
„Progrese in cardiologie 2014” Editura MediaMed Publicis 2014, pag. 295 - 313. ISSN:
1843-3731.
4. Daniela Bartoș, **Ana Maria Daraban**, 'Hipertensiunea Pulmonară'. Capitol în
Compendiul Sub coordonarea Bartoș Daniela, Bădilă Elisabeta. „Compendiu de
pneumologie”. Editia a 2-a revizuită, 2013, Editura Niculescu Bucuresti ISBN 978-973-
748-830-5

Abstracte prezentate la congrese internaționale – abstract publicat jurnal ISI

1. **A.M. Daraban**, L. Baltussen, MS. Amzulescu, J. Bogaert, S. Jassens, JU. Voigt. Beyond
normal strains: can principal strain components define regional myocardial dysfunction
better? P527, EuroEcho Imaging 2013, Istanbul, Turcia, 11-14 decembrie. Eur Heart J
Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement (2013) 14 (Supplement 2), ii90
2. **A.M. Daraban**, GR. Sutherland, P. Claus, B. Werner, M. Gewillig, JU. Voigt. Transient
right ventricular dysfunction induced by successful percutaneous pulmonary valve
procedures. EuroEcho Imaging 2013, Istanbul, Turcia, 11-14 decembrie. Eur Heart J
Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement (2013) 14 (Supplement 2), ii86
3. S Unlu, K Farsalinos, K Amelot, **AM Daraban**, A Ciarka, M Delcroix, JU Voigt. Apical
traction as a sign of right ventricular dysfunction. P651 EuroEcho Imaging 2013,
Istanbul, Turcia, 11-14 decembrie. Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts
Supplement (2013) 14 (Supplement 2), ii123
4. K Farsalinos, **AM Daraban**, S Unlu, P Pellikka, P Lancellotti, J Thomas, L Badano, J-
U Voigt, Variability in global longitudinal strain measurements between different
vendors: where do we stand? The EACVI-ASE-Inter-Vendor Comparison Study. P957,
Moderated poster, P651 EuroEcho Imaging 2013, Istanbul, Turcia, 11-14 decembrie. Eur
Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement (2013) 14 (Supplement 2), ii173
5. **A.M. Daraban**, N. Jakus, GR Sutherland, P. Claus, W. Budts, M. Gewillig, JU Voigt.
Acute severe increase in afterload as a new mechanism for ‘stunning’ in the right
ventricle. Abstract prezentat la ESC, Amsterdam 2013. Publicat *Eur Heart J* 2013 Aug;
34(Suppl 1): 13-5824.

6. S. Unlu, K. Farsalinos, K. Amelot, **A.M. Daraban**, A. Ciarka, M. Delacroix, J.U. Voigt. Apical traction: a motion pattern associated with outcome in patients with pulmonary hypertension. P496, pag. 79. Eur Heart J (2014) 35 (suppl 1): 1-172 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu322> First published online: 2 September 2014. Impact factor 14.6. ISSN 0195-668X
7. K. Farsalinos, **A.M. Daraban**, S. Unlu, P. Pellikka, P. Lancellotti, J. Thomas, L. Badano, J.U. Voigt. Variability on global longitudinal strain measurements between different vendors: Where do we stand? The EACVI-ASE-Inter-Vendor Comparison Study. P1567, pag. 287. Eur Heart J (2014) 35 (suppl 1): 173-512 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu323> First published online: 2 September 2014. Impact factor 14.6
8. R.O. Mada, **A.M. Daraban**, I. Stankovic, J.U. Voigt. Does timing matter for strain measurements? P5376, pag. 957. Eur Heart J (2014) 35 (suppl 1): 851-1187 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu325> First published online: 2 September 2014 (337 pages). Impact factor 14.6
9. **A M Daraban**, B Cools, R Heying, D Boshoff, W Budts, M Gewillig, JU Voigt. The right heart under anesthesia - do we need to think different? P.436 Poster Sesion 4. Acute Cardiac Care Congress, Madrid, Spania, 2013. Page 160-161. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 1(S1) 8– 179
10. Pagourelis E, **Daraban A.M.**, Mada R, Duchenne J, Bogaert J, Gewillig M, Voigt JU. Right ventricular structural and functional remodelling after transcatheter pulmonary valve implantation : Time matters ! Acta Cardiologica vol :71 issue :1 pages 118-119. ISSN : 0001-5385. Belgian Society of Cardiology, Edition 35, Brussels, Bekgium, 28-29 January 2016. ISI Journal. Impact Factor 0.6.

Abstracte prezentate la congrese naționale – abstract publicat jurnal BDI/B+

1. **Ana Maria Daraban**, B. Cools, H. Ruth, D.Boshoff, W. Budts, M. Gewillig, J.U.Voigt. Inima dreaptă sub anestezie...trebuie să gândim diferit ? Congresul Național de Medicină Internă, Călimănești, 2-5 aprilie 2014. Medicină Internă 2014, vol. XI, serie nouă, rezumate. ISSN: 1220-5818. – **Premiul 2 la Sesiunea de Lucrări Originale.**
2. **Ana Maria Daraban**, Ruxandra Jurcuț, Bjorn Cools, Heying Ruth, Derize Boshoff, Werner Budts, Mark Gewillig, Gheorghe Andrei Dan, Jens Uwe Voigt. Pulmonary valve pathology – a problem after surgical correction of congenital heart disease. OP 05.

Burse și contracte de cercetare

1. Membru al grupului țintă - program de cercetare doctorală și postdoctorală - Programul Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/137390 în perioada iunie 2014 - noiembrie 2015.
2. Grant de cercetare european din partea Asociației de Insuficiență Cardiacă a Societății Europene de Cardiologie în perioada 1 septembrie 2012 – 1 septembrie 2013.