

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Facultatea de Medicină

**Modificările morfologice ale aparatului valvular mitral în
regurgitarea mitrală mixomatoasă**

-Rezumatul tezei de doctorat-

Doctorand: Maria-Magdalena Gurzun

Conducător științific: Prof. Dr. Carmen Ginghină

București, 2017

CUPRINS

Introducere

| | | |
|---------------------|--|----|
| <i>Capitolul 1.</i> | Premise. Ipoteze de lucru. Obiectivele cercetării..... | 1 |
| <i>Capitolul 2.</i> | Metodologie..... | 3 |
| <i>Capitolul 3.</i> | Studiul analizei prin ecografie valvei mitrale 2D vs 3D..... | 11 |
| <i>Capitolul 4.</i> | Studiul parametrilor statici ai inelului mitral..... | 13 |
| <i>Capitolul 5.</i> | Studiul parametrilor dinamici inelului mitral..... | 17 |
| <i>Capitolul 6.</i> | Limitările studiului..... | 20 |
| <i>Capitolul 7.</i> | Concluzii finale..... | 20 |
| | Bibliografie selectivă..... | 22 |

Anexă: lista publicațiilor din tematica tezei de doctorat

-

INTRODUCERE

Teza de doctorat **“Modificările morfologice ale aparatului valvular mitral în regurgitarea mitrală mixomatoasă”** cuprinde cercetarea științifică personală desfășurată în cadrul Clinicii de Cardiologie - Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. Dr. C. C. Iliescu” din București. Înregistrările ecocardiografice de studiu au fost efectuate în Laboratorul de Ecocardiografie EUROECOLAB, o parte dintre costurile materiale implicate fiind acoperite prin finanțarea în cadrul proiectului de cercetare: Programul Operațional Sectorial de Dezvoltare a Resurselor Umane, în cadrul proiectului “Burse doctorale și postdoctorale în sprijinul inovării și competitivității în cercetare finanțat din Fonduri Europene și Guvernamentale”, contract POSDRU 13850.

Rezultate preliminare obținute din analiza statistică a datelor au fost prezentate sub formă de comunicări orale și postere la congrese internaționale și naționale (Premiul II la Sesiunea Tineri Cercetători, Congresul Național de Cardiologie, 2016) și au fost publicate sub forma unui articol original în Revista Română de cardiologie (CNCSIS B+). Activitatea de cercetare efectuată pe parcursul derulării proiectului doctoral s-a concretizat, de asemenea, în două prezentări de caz publicate în Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia (factor de impact 1,69 pe 2016), respectiv Echocardiography (factor de impact 1,31 pe 2016) și un articol de tip review publicat în Korean Circulation Journal (factor de impact ISI 1,25 pe 2016).

Capitolul 1. Premise. Ipoteze de lucru. Obiectivele cercetării.

Boala mitrală mixomatoasă reprezintă o afecțiune frecventă care afectează aproximativ 2-3% din populația generală¹. Din punct de vedere morfologic boala mitrală mixomatoasă se caracterizează printr-o degenerare fibromixomatoasă cu acumulare de mucopolizaharide și degenerarea colagenului la nivelul foițelor valvulare mitrale². Ecocardiografic această afecțiune se caracterizează printr-o deplasare sistolică a foițelor valvulare îngroșate la nivelul atrului stâng^{3,4}. În esență, boala mitrală mixomatoasă se referă clinic la modificările morfopatologice care pot afecta valva mitrală într-un continuum de la degenerescenta fibroelastică la boala Barlow și care poate determina prolaps de valvă mitrală.

Ecocardiografia rămâne metoda imagistică de elecție pentru aprecierea morfologiei și severității regurgitării mitrale în boala mixomatoasă. Acuratețea ecocardiografiei 3D în diagnosticul corect al prolapsului de valvă mitrală a fost studiată și demonstrată repetat în diverse studii⁵⁻⁸. Comparând cu gold-standardul reprezentat de explorarea intraoperatorie, ecografia transesofagiană 3D oferă cele mai bune rezultate, superioare ecografiei transesofagiene 2D sau ecografiei transtoracice 2D sau 3D. Sensibilitatea crescută a ecografiei transesofagiene 3D s-a înregistrat mai ales pentru scallopurile A1, A3, P1, P3 și pentru caracterizarea celor două comisuri⁷.

Deși modificările au fost descrise inițial doar la nivelul foițelor valvulare, în special la nivelul marginii libere, prin creșterea în dimensiuni a stratului spongiosa dar și de acumularea la acest nivel a unor agregate formate din trombi și fibrină⁹, date recente au demonstrat afectarea în boala mitrală mixomatoasă a întregului aparat valvular mitral: inel mitral, cordaje tendinoase și mușchi papilari.

Inelul mitral reprezintă de fapt mai mult un concept și nu constituie o structură fibroasă bine definită la nivelul căruia să fie atașate foițele valvulare¹⁰, fiind definit diferit din punct de vedere anatomic, ecografic sau chirurgical¹¹. Anatomic, inelul este limitat anterior de continuitate mitro-aortică iar posterior este format din fibre fibro-elastice care se extind de la nivelul trigoanelor fibroase drept și stâng. Toate aceste țesuturi în schimb nu formează un inel continuu în jurul orificiului mitral¹². Ecografic inelul este delimitat de linia de inserție a foițelor valvulare. Din punct de vedere chirurgical inelul este definit drept zona de tranziție dintre endocardul atrului stâng și stratul atrialis al foițelor valvulare mitrale. Inelul mitral este o structură tridimensională se apropie de forma unei hiperbole paraboloidice¹³, structură asemănătoare cu o șa^{14,15} cu punctul anterior și posterior localizat mai departe de vârful ventriculului stâng¹⁶. Această formă de șa a inelului mitral, alături de billowing, contribuie la scăderea stresului mecanic de la nivelul foițelor valvulare mitrale¹⁷. La pacienții cu regurgitare mitrală, atât organică cât și ischemică, această formă a inelului mitral este modificată¹⁸, inelul mitral fiind dilatat și mai aplatizat^{19,20}. Dacă la pacienții cu regurgitare mitrală ischemică forma inelului se modifică o dată cu apariția ischemiei și incompetenței valvulare²¹⁻²³, în boala mitrală mixomatoasă modificările inelului pot preexista apariția regurgitării mitrale semnificative²⁴, dezvoltându-se din ce în ce mai mult conceptul că prolapsul de valvă mitrală este și o boală a inelului mitral.

Inelul mitral nu are o formă fixă de-a lungul ciclului cardiac, ci este o structură dinamică care își modifică forma. În timpul sistolei, la subiectul normal inelul se dilată, atinge cele mai mari valori în diastolă și prezintă ulterior o contracție presistolice¹⁸. De asemenea inelul

prezintă și o mișcare de foldare-defoldare, până în mezosistolă, accentuându-și forma de sa și crescând practic înălțimea inelului iar ulterior devenind din nou mai plat¹⁸. La pacienții cu boală mitrală mixomatoasă inelul mitral se dilată în timpul sistolei¹⁹ dar modul cum variază forma sa tridimensională nu a fost încă studiată. Funcția inelului mitral se exprimă prin capacitatea acestuia de a se contracta, care este scăzută la pacienții cu regurgitare mitrală ischemică¹⁸. La pacienții cu boală mitrală mixomatoasă această capacitate de contracție se păstrează dar are valori mai mici, sugerând un grad de disfuncție a inelului²⁵.

Ipoteze de lucru:

- Ecocardiografia 2D transesofagiană protocol complet (cu includerea secțiunilor modificate) poate avea în cazul unui examinator experimentat o acuratețe apropiată de ecografia transesofagiană 3D.
- Modelul matematic 3D color codat al valvei mitrale, obținut automat, poate oferi aceleași informații ca și ecografia transesofagiană 3D unui examinator cu experiență mai redusă.
- La pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă prin boală mixomatosă inelul mitral are caracteristici diferite în funcție de tipul de afectarea al valvei.
- Parametrii statici ai inelului mitral se corelează cu severitatea regurgitării mitrale.
- Inelul mitral își modifică diferit forma în timpul sistolei la pacienții cu boală mitrală limitată față de cei cu boală extensivă și față de normali.
- Inelul mitral are funcție mai scăzută la pacienții cu boală mitrală extensivă față de cei cu boală mitrală limitată.

Obiectivele cercetării:

- Studiul diagnosticului de prolaps al valvei mitrale scallop cu scallop prin patru metode ecocardiografice: ETE 2D standart, ETE 2D protocol complet, ETE 3D și model matematic color codat.
- Studiul avantajelor oferite de ETE 3D pentru cazurile cu boală complexă.
- Studiul acurateței depistării flail-ului de valvă mitrală prin cele patru metode menționate.
- Studiul variabilității inter și intraobservator pentru diagnosticul prolapsului de valvă mitrală prin metodele ecocardiografice menționate.
- Studiul relației dintre măsurătorile 2D ale inelului mitral și foițelor valvulare și datele obținute automat prin reconstrucția geometrică a modelului valvei mitrale.
- Studiul parametrilor statici ai inelului mitral la trei categorii de pacienți: normali, pacienți cu boală mixomatosă limitată și pacienți cu boală mitrală extensivă.
- Studiul relației dintre parametrii statici ai inelului mitral și severitatea regurgitării mitrale.
- Studiul relației dintre parametrii statici ai inelului mitral și prezența sau absența flailului de valvă mitrală.
- Descrierea unor noi parametri și studiul importanței acestora în prezicerea severității regurgitării mitrale sau a flail-ului de valvă mitrală: aria celor două foițe valvulare raportată la aria tridimensională a inelului mitral, unghiul non-planar raportat la aria tridimensională a inelului mitral sau la diametrul intercomisural.
- Studiul modul de variație a parametrilor de dimensiune și formă a inelului mitral în timpul sistolei la normali, pacienți cu boală mitrală limitată și pacienți cu boală mitrală extensivă.
- Studiul funcției inelului mitral la cele trei grupe de pacienți.
- Studiul mobilității inelului mitral la cele trei grupe de pacienți.

Capitolul 2. Metodologie

Metologia a constat în analiza unui lot de pacienți cu regurgitare mitrală organică prin boală mixomatoasă, înrolați consecutiv și prospectiv pe baza criteriilor de eligibilitate menționate mai jos care au fost investigați clinic, ecocardiografic transtoracic și transesofagian. De asemenea a fost inclus un lot control format din subiecți sănătoși, fără afecțiuni cardio-vasculare cunoscute sau demonstrabile clinic, electrocardiografic sau ecocardiografic transtoracic sau transesofagian și care nu urmau tratament cu viză cardiologică.

Au fost înrolați în studiu toți pacienții evaluați prin ecografie transesofagiană pentru regurgitare mitrală prin boală mixomatoasă în cadrul laboratorului de ecografie Euroecolab din cadrul Institutului de Urgență de Boli Cardio-Vasculare Prof Dr CC Iliescu, București în perioada 2012-2017. Tuturor pacienților li s-a efectuat anamneza, examenul clinic, electrocardiograma de repaus, ecocardiografia transtoracică și transesofagiană.

Lotul control a fost constituit din pacienți fără afecțiuni cardio-vasculare cunoscute sau decelabile. Principala indicație de efectuare a ecografiei transesofagiene a fost suspiciunea unui foramen ovale patent sau posibile surse de embolie intracardiacă. La pacienții cu suspiciunea de surse emboligene intracardiacă s-a realizat monitorizarea EKG pe 24 de ore pentru excluderea posibilelor tulburari de ritm.

Criterii de eligibilitate:

Pacienții care au prezentat regurgitare mitrală semnificativă prin boală mixomatoasă la evaluarea ecocardiografică transesofagiană au fost incluși în studiu. Severitate regurgitării mitrale s-a realizat conform ghidurilor actuale pe baza metodelor directe și indirecte²⁶. Regurgitarea mitrală a fost considerată semnificativă în cazul regurgitării apreciate drept moderat-severă sau severe pe baza volumul regurgitant și ariei orificiului regurgitant calculat prin metoda PISA prin ecografie transesofagiană (moderat severă: AOR 30-39 mm² și VR 45-59 ml și severă: AOR >40 mm² și VR >60 ml)²⁶.

Criterii de excludere:

Pacienții care au prezentat următoarele elemente au fost excluși din studiu: istoric de boală cardiacă ischemică clinic sau paraclinic (pe baza EKG sau ecocardiografie), istoric de reumatism articular acut sau modificări valvulare ecocardiografice sugestive pentru boală reumatismală, calcificări semnificative de inel mitral, regurgitare aortică sau tricuspidiană concomitentă mai mult decât ușoară, disfuncție de ventricul stâng cu o fracție de ejeție mai mică de 60%, absența ritmului sinusal.

Toți pacienții care au fost înrolați în studiu au fost evaluați clinic (anamnestic și examen clinic), ecografic transtoracic și ecografic transesofagian.

Anamnestic a fost evaluat statusul funcțional al pacienților incluși în studiu, severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă fiind gradată conform clasei funcționale NYHA (New York Heart Association)²⁷.

Examenul clinic a evaluat datele generale ale pacienților (greutate, înălțime, suprafață corporeală) precum și elemente specifice ale examenului aparatului cardio-vascular (frecvența și ritmicitatea zgomotelor cardiace, alură ventriculară, caracterul zgomotelor cardiace, prezența zgomotelor supraadaugate sau a suflurilor sistolice, valoarea tensiunii arteriale). Prezența ritmului sinusal a fost confirmată prin intermediul electrocardiogramelor.

Examinarea ecocardiografică atât transtoracică cât și transesofagiană s-a realizat folosind ecocardiograful Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norvegia) echipat cu o sonda transtoracică M4S și o sondă transesofagiană capabilă să achiziționeze volume tridimensionale 6T. Protocolul de achiziție a fost identic atât pentru pacienții cu regurgitare mitrală cât și lotul control și a inclus protocolul minim recomandat de Asociația Europeană de de Imagistică Cardiovasculară^{28,29}. Protocolul 2D de ecografie transesofagiană a inclus secțiunile standard de examinare a valvei mitrale²⁹ precum și secțiuni suplimentare pentru analiza completă a morfologiei valvei mitrale³⁰. Protocolul 3D de ecografie transesofagiană a inclus achiziționarea volumelor 3D centrate pe valva mitrala pornind de la secțiunea 2D ax lung, achiziție efectuată pe parcursul a patru bătăi cardiace cu un frame rate cuprins între 17 și 30 frame pe secundă. În timpul achiziției pacientul a fost rugat să respire cât mai superficial pentru a minimaliza artefactele de tip stich determinate de mișcare. Achiziția de tip multibeat a fost necesară pentru obținerea unui frame rate de minim 15 frame pe secundă, fapt ce a permis analiza dinamică în cel puțin cinci momente a ciclului cardiac.

Toate datele ecocardiografice au fost ulterior analizate off line folosind un software dedicat (EchoPAC PC versiune BT13, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) după cum este descris mai jos:

1. *Ecocardiografia 2D și Doppler color, PW și CW*

- Imaginile 2D au fost re-analizate rând pe rând realizându-se mențiuni asupra morfologiei valvei mitrale.
- Regurgitarea mitrală a fost cuantificată folosind criteriile cantitative (calculul volumului regurgitant și a ariei orificiului de regurgitare prin metoda PISA), semicantitativ (vena contracta măsurată în secțiunea ax lung) și calitativ (intensitatea anvelopei de regurgitare mitrală, valoarea undei E, prezența refluxului în venele pulmonare).

2. *Ecocardiografia 3D*

- Imaginile 3D au fost procesate cu ajustarea caracteristicilor tehnice: 2D gain, 4D gain, UD clarity, shading, smooth, gamma, 4D clarity.

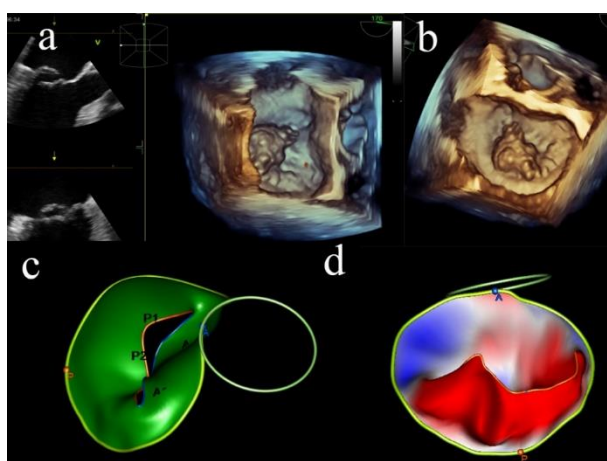


Figura 2.1: Procesarea imaginilor de ecografie transesofagiană 3D de la volumul de achiziție realizat în ax lung (a) la imaginea clasică surgical view (b) și ulterior la obținerea modelul geometric al valvei mitrale, fără codificare color (c) și codificat color (d).

- Orientarea corespunzătoare a valvei mitrale cu vizualizarea valvei dinspre atriul stâng, foița mitrală anterioară fiind orientată la ora 12 (surgical view)³¹ (figura 2.1).
- Ajustarea volumului cu ajutorul funcției crop pentru vizualizarea din poziție intraatrială optimă (figura 2.1).
- Modelul matematic al valvei mitrale a fost obținut cu ajutorul unui software dedicat (4D MV Assessment 2.0 TomTec imaging Systems). Acest model codifică fiecare punct al foițelor valvulare mitrale în funcție de poziția și distanța față de best fitting plane. Acest plan reprezintă planul față de care majoritatea punctelor inelului mitral se găsesc la distanță minimă, fiind prin urmare localizat mai spre vârful ventriculului stâng decât punctele anterior și posterior al inelului mitral și mai la distanță de acesta decât punctele anterolateral și posteromedial. Punctele localizate deasupra acestui plan, în atriul stâng, sunt codificate în roșu iar cele localizate sub acest plan, în ventriculul stâng, sunt codificate în albastru, cele din plan fiind codificate în alb. Cu cât distanța față de acest plan crește, cu atât intensitatea culorii este mai mare.

Protocolul utilizat a inclus următoarele etape:

1. *Analiza morfologiei valvei mitrale la nivelul foițelor valvulare mitrale.*

Am utilizat clasificare Carpentier pentru a descrie fiecare componentă a valvei mitrale: foița mitrală posterioară a fost împărțită în trei segmente- P1 (anterolateral), P2 (mijlociu) și P3 (posteromedial), iar foița mitrală anterioară în trei segmente corespunzătoare A1, A2 și A3³². Fiecare segment a fost caracterizat drept normal, prolaps sau flail. Prolaps a fost definită situația în care punctul de coaptarea și cele două foițe se află deasupra planului inelului mitral iar flail când una din foițe are vârful îndreptat în sistolă spre atriul stâng. De asemenea vizualizarea cordajelor rupte a fost notată.

Morfologia valvei mitrale a fost analizată în secțiunile 2D:

- secțiunile standard (secțiunea medio-esofagiană 4 camere, bicomisural, 2 camere și ax lung). Utilizarea acestor secțiuni pentru analiza valvei mitrale a fost definită drept examinare transesofagiană standard (ETE standard).
- secțiuni modificate pentru examinarea completă a valvei mitrale (5 camere, bicomisural rotat la dreapta, bicomisural rotat la stanga, 2 camere rotat la dreapta). Astfel fiecare scallop a fost analizat în cel puțin două secțiuni. Comisura anterioară a fost observată în secțiunea 5 camere retras iar comisura posterioară în secțiunea 2 camere rotat spre dreapta (figura 2.2). Utilizarea acestor secțiuni pentru analiza valvei mitrale a fost definită drept examinare transesofagiană completă (ETE completă)³⁰.

De asemenea morfologia valvei mitrale a fost apreciată prin ecografie 3D (ETE 3D) prin două metode:

- observarea valvei mitrale în 3D utilizând modul surgical view.
- analiza în modul flexi-slice prin urmărirea liniei de coaptare cu ajutorul celor trei planuri ortogonale care permit secționarea valvei mitrale în orice punct și vizualizarea sa în planurile menționate.

Ulterior caracteristicile fiecărui scallop au fost notate în urma reconstrucției modelului matematic al valvei mitrale, segmentele colorate în roșu fiind apreciate drept prolaps (model matematic ETE 3D).

Menționăm că analiza celor patru metode (ecografie transesofagiană 3D protocol standard, protocol complet, ecografie transesofagiană 3D și model matematic) s-a realizat de către același observator la interval de aproximativ o lună.

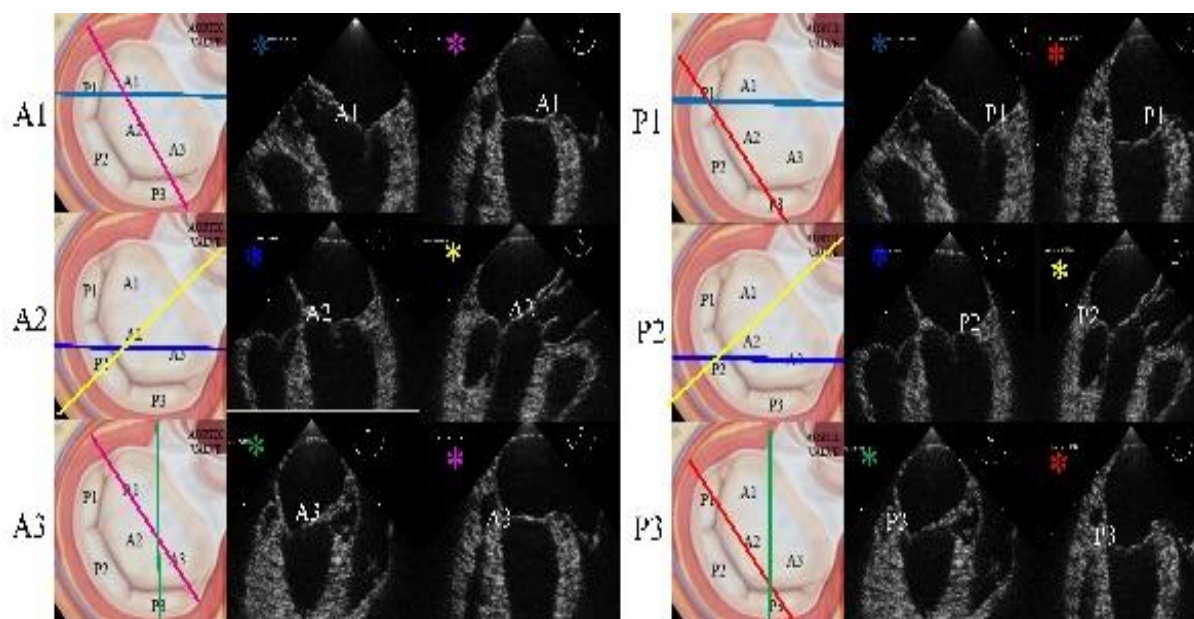


Figura 2.2³³: Protocol complet de ecografie transesofagiană 2D pentru analiza morfologiei valvei mitrale (mezosistolic):

- vizualizarea scallopului A1 în secțiune medio-esofagiană 5 camere (albastru deschis) și secțiune bicomisurală modificată (sondă rotată spre dreapta pacientului pentru vizualizarea scallopurilor foitei A1-A2-A3) (roșu deschis);
- vizualizarea scallopului A2 în secțiune medio-esofagiană 4 camere (albastru) și ax lung (galben);
- vizualizarea scallopului A3 în secțiune două camere modificate (sondă rotată spre dreapta pentru vizualizarea scallopului A3 și P3) (verde) și secțiune bicomisurală modificată menționată anterior (roșu deschis);
- vizualizarea scallopului P1 în secțiune 5 camere (albastru deschis) și secțiune bicomisurală (roșu);
- vizualizarea scallopului P2 în secțiune medio-esofagiană 4 camere (albastru) și ax lung (galben);
- vizualizarea scallopului P3 în secțiune două camere modificate menționată anterior (verde) și secțiune bicomisurală (roșu).

Ficare scallop este analizat în cel puțin două secțiuni diferite.

Reproductibilitatea aprecierii morfologiei scallopurilor valvei mitrale prolaps/non-prolaps a fost realizată pe un număr de 15 pacienți: reproductibilitatea intraobservator s-a realizat prin măsurători repetate la o luna iar cea interobservator folosind un al doilea examinator. Variabilitatea intraobservator a fost 96% pentru ETE 2D standard, 94% pentru ETE 2D completă, 98% ETE 3D și 98% pentru ETE 3D model matematic, în timp ce variabilitatea interobservator a fost 84% pentru ETE 2D standard, 84% % pentru ETE 2D completă, 84% pentru ETE 3D și 96% pentru ETE 3D model matematic.

2. Analiza caracteristicilor statice ale inelului mitral

Prin ecografie 2D au fost determinate în mezosistolă diametrul antero-posterior al inelului mitral măsurat în secțiune de ax lung și diametrul anterolateral-posteromedial al inelului mitral măsurat în secțiune bicomisurală (figura 2.3). De asemenea în secțiune de ax lung, în diastolă

a fost măsurată lungimea foitei mitrale anterioare (de la continuitatea mitro-aortică la vârful foitei mitrale anterioare) și lungimea foitei mitrale posterioare (de la inserției foitei posterioare la vârful acesteia) (figura 2.3).

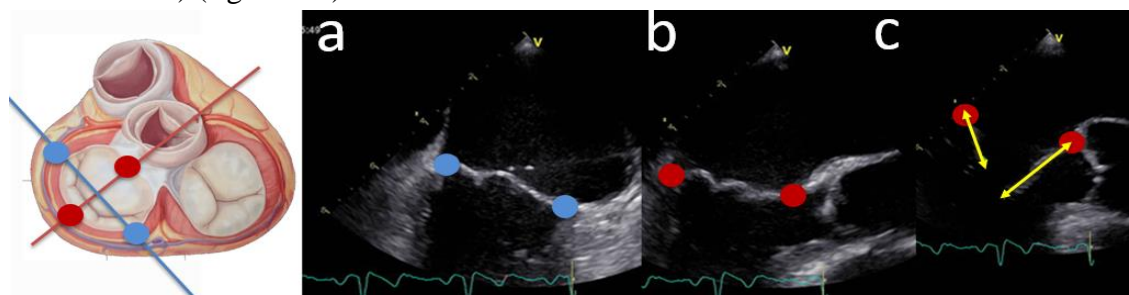


Figura 2.3: Măsurarea inelului mitral prin ecografie transesofagiană 2D: măsurarea diametrului anterolateral-posteromedial sau bicomisural în secțiune bicomisurală (între cele două puncte albastre)(a) și măsurarea diametrului antero-posterior în secțiune de ax lung (între cele două puncte roșii) (b). Măsurarea dimensiunilor foitelor anterioare și posterioară în diastolă (c).

Reconstrucția statică în mezosistolă a inelului mitral a oferit în mod automat o serie de măsurători: diametrul antero-posterior, diametrul antero-lateral postero-medial, circumferința inelului, aria 3D a inelului și proiecția bidimensională a acestuia, aria foitei anterioare și posterioare, valoarea unghiului non-planar (figura 2.4, tabelul 2.1).

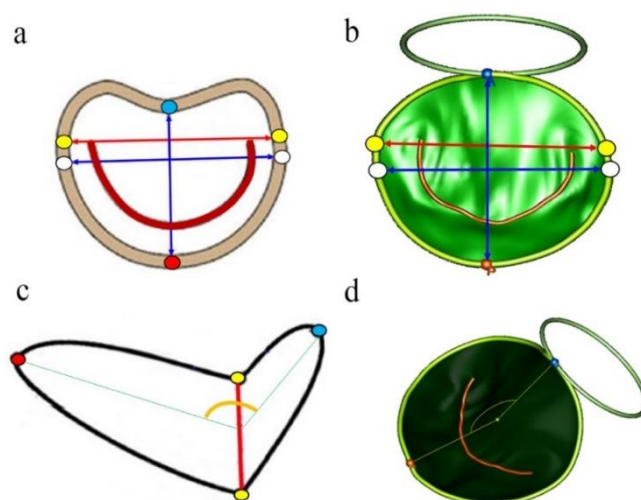


Figura 2.4: Măsurătorile statice ale inelului mitral ilustrate prin reprezentarea grafică (a) și prin reconstrucția geometrică a valvei mitrale din secțiunile de ecografie transesofagiană 3D (b): diametrul antero-posterior (segment albastru a și b) între punctul anterior (albastru) și posterior (roșu), diametrul anterolateral-posteromedial (segment albastru între punctele albe a și b), diametrul intercomisural (segment roșu între punctele galbene a și b), unghiul nonplanar (c și d).

Tabel 2.1 : Măsurătorile automate ale modelului matematic al valvei mitrale utilizând 4D MV Assessment 2.0 TomTec imaging Systems

| Parametru | Definiție | Unitate |
|----------------------------|--|---------|
| Diametrul antero-posterior | Distanța dintre punctele anterior și posterior ale inelului mitral, adică dintre punctele localizate cel mai departe de apexul VS. | cm |

| | | | |
|---------------------------------------|--|---|-----------------|
| Diametrul anterolateral-posteromedial | | Cea mai lungă distanță dintre două puncte ale inelului mitral care se obține intersectând inelul cu o dreaptă perpendiculară pe diametrul antero-posterior. Reprezintă de fapt distanța dintre punctele anterolateral și postero-medial ale inelului mitral, punctele localizate cel mai aproape de apexul VS. | cm |
| Diametrul comisural | | Reprezintă distanța dintre două puncte care aparțin inelului obținute intersectând traiectul acestuia cu un plan care trece prin extremitățile liniei de coaptare și este perpendicular pe best fitting plane. Best fitting plane este definit drept planul a cărui puncte se găsesc la distanță minimă față de punctele inelului mitral. | cm |
| Circumferința inelului (3D) | | Lungimea tridimensională a circumferinței inelului mitral. | cm |
| Aria inelului (3D) | | Aria tridimensională a inelului mitral. | cm ² |
| Aria inelului (2D) | | Aria bidimensională a proiecției inelului mitral la nivelul best fitting plane. | cm ² |
| Unghiul planar non- | | Unghiul format între planul determinat de punctul anterior al inelului mitral și diametrul comisural și planul format de punctul posterior al inelului mitral și diametrul comisural. | ° |

Reproductibilitatea acestor parametri a fost realizată pe un număr de 15 pacienți aleși întâmplător. Variabilitatea intraobservator a fost apreciată utilizând măsurători repetate la interval de o lună iar cea interobservator a fost realizată utilizând măsurători efectuate de un alt observator independent (tabelul 2.2).

| | <i>Variabilitate intraobservator</i> | | <i>Variabilitate interobservator</i> | | p |
|---|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------|
| | Corelație | Interval de încredere 95% | Corelație | Interval de încredere 95% | |
| Dimetrul antero-posterior | 0.96 | 0.87-0.98 | 0.92 | 0.78-0.97 | <0.001 |
| Diametrul antero-lateral postero-medial | 0.95 | 0.84-0.98 | 0.91 | 0.73-0.97 | <0.001 |
| Aria 3D a inelului mitral. | 0.97 | 0.89-0.99 | 0.91 | 0.74-0.97 | <0.001 |
| Unghiul non-planar | 0.95 | 0.82-0.98 | 0.91 | 0.72-0.97 | <0.001 |

3. Analiza caracteristicilor dinamice ale inelului mitral

Pentru a caracteriza modificările dinamice ale inelului mitral măsurătorile statice ale acestuia realizate pe baza modelului matematic au fost efectuate în cinci momente ale sistolei: începutul sistolei, protosistolă (jumătate distanței între debutul sistolei și mezosistolă), mezosistolă (jumătatea sistolei), telesistolă (jumătate distanței între mezosistolă și sfârșitul sistolei), sfârșitul sistolei. Aceste măsurători au fost realizate folosind modelul și analiza statică în cele cinci momente diferite.

Ulterior s-a realizat analiza automată dinamică oferită de software 4D MV Assessment 2.0 TomTec imaging Systems care a oferit următoarele date:

- evoluția în timpul sistolei a parametrilor menționați, pentru fiecare moment al sistolei (prin extrapolare). Pe baza acestora date s-au calculat variațiile sistolice ale diametrelor

inelului mitral, ale ariei inelului mitral și ale unghiului non-planar. Variația sistolică a fost definită drept valoarea maximă minus valoarea minimă raportată la valoare minimă.

- parametri complecși de dinamică ai inelului mitral: deplasarea inelului (mișcarea longitudinală maximă a centroidului inelului, măsurată în mm) și viteza inelului (prima derivație a deplasării inelului, măsurată în mm/sec).

Reproductibilitatea parametrilor complecși de dinamică ai inelului mitral a fost realizată pe un număr de 15 pacienți: reproductibilitatea intraobservator s-a realizat prin măsurători repetate la o luna iar cea interobservator folosind un al doilea examinator. Variabilitatea intraobservator a fost 86% pentru deplasare inelului și 88% pentru viteza acestuia în timp ce variabilitatea interobservator a fost 84% pentru deplasare inelului și 86% pentru viteza acestuia. Analiza statistică s-a realizat folosind programul SPSS 21.0 pentru Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Caracterizarea populației studiate

În perioada octombrie 2013- martie 2017 toți pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă organică cu indicația de ecografie transesofagiană adresați laboratorului de ecografie EUROECOLAB au fost evaluați prospectiv pentru stabilirea criteriilor de eligibilitate. O sută zece pacienți cu diagnosticul de regurgitare mitrală semnificativă prin boală mixomatoasă confirmat prin ecografie transesofagiană și care au îndeplinit criteriile de includere au fost selectați pentru analiza ulterioară în studiu. De asemenea patruzeci de pacienți cu indicație clinică de ecografie transesofagiană dar fără patologie cardiacă decelabilă anamnestice, clinic sau imagistic în urma acestei investigații au fost incluși în lotul control. Pacienții cu rezoluție temporală inadecvată (achiziția 3D pentru valva mitrală realizată la un frame rate sub 15vol/sec) au fost excluși (n=11 pentru grupul pacienților cu regurgitare mitrală și n=2 pentru grupul control).

Populația finală de studiu a fost alcătuită din 99 de pacienți cu regurgitare mitrală și 38 de subiecți în lotul control. Vârsta medie (54.9+/-10.6 vs 58.3+/-11.7, p=0.12) și distribuția pe sexe (57% bărbați în ambele grupuri, p=0.9) nu a fost diferită în grupul pacienților cu regurgitare mitrală comparativ cu subiecții control.

Ulterior grupul pacienților cu regurgitare mitrală a fost împărțit în două subgrupuri în funcție de numărul de segmente afectate prin prolaps decelabile la ecografie transesofagiană 3D considerată gold standard⁵:

1. Boală mitrală limitată (BML: 1-2 scallopuri afectate prin prolaps/flail)
2. Boală mitrală extensivă (BME: 3-6 scallopuri afectate prin prolaps/flail).

Astfel lotul subiecților incluși în studiu a fost împărțit în trei grupuri: regurgitare mitrală prin afectare limitată a valvei mitrale (n=58 pacienți), regurgitare mitrală prin afectarea extensivă a valvei mitrale (n=41 pacienți) și grupul control (n=38 pacienți) (figura 2.5).

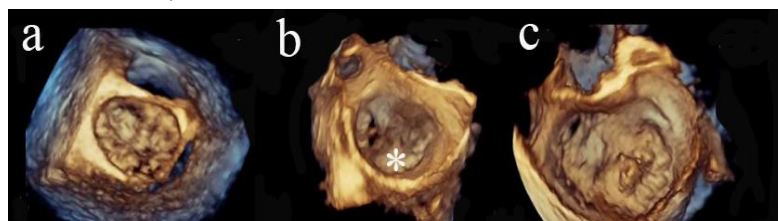


Figura 2.5: exemplificarea prin imagini de ecografie transesofagiană 3D a celor trei grupuri incluse în studiu (normali-a, boală mitrală limitată-b și boală mitrală extensivă-c).

Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților în cele trei loturi sunt prezentate în tabelul 2.3. Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele trei grupuri în ceea ce privește vârsta, distribuția pe sexe sau suprafața corporeală.

| | <i>Normali</i> | <i>BML</i> | <i>BME</i> | <i>p*</i> |
|--------------------------------------|----------------|------------|---------------|-----------|
| Pacienți, n | 38 | 58 | 41 | |
| Vârsta, ani | 54.9+/-10.6 | 58.5+/-9.1 | 56.11+/-10.33 | 0.55 |
| Bărbați, % | 57.9 | 58.6 | 56.1 | 0.96 |
| Suprafață corporeală, m ² | 1.91+/-0.2 | 1.85+/-0.2 | 1.83+/-0.19 | 0.14 |
| Simptome (nr pacienți) | | | | |
| • Fără simptome | 38 | | | |
| • NYHA I | | 28 | 22 | |
| • NYHA II | | 14 | 13 | |
| • NYHA III | | 6 | 4 | |

*valoarea lui p s-a obținut utilizând ANOVA între cele trei grupuri

În cadrul grupului cu regurgitare mitrală, 35 de pacienți (35%) au avut regurgitare mitrală moderat-severă (14 pacienți cu BML și 21 pacienți cu BME) și 64 de pacienți (65%) au avut regurgitare mitrală severă (44 pacienți cu BML și 20 pacienți cu BME). Între grupul pacienților cu BML și cei cu BME nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește severitatea regurgitării mitrale sau funcția sistolică a ventriculului stâng (tabelul 2.4).

| | <i>BML</i> | <i>BME</i> | <i>p[#]</i> |
|-------------------------------------|------------|-------------|----------------------|
| AOR, cm ² | 0.6+/-0.2 | 0.48+/-0.23 | p=0.7 |
| VR, ml | 76+/-3 | 65+/-3 | p=0.09 |
| Vena contracta, mm | 7+/-1.8 | 6.6+/-1.4 | p=0.27 |
| Funcția ventriculului stâng- FE (%) | 60+/-5 | 61+/-7 | p=0.7 |

[#]valoarea lui p s-a obținut utilizând t-test între cele două grupuri cu regurgitare mitrală

Utilizând ecografia transesofagiană protocol complet 6 pacienți (6% din cei cu RM) au avut afectare doar de foiță anterioară, 49 pacienți (49% din cei cu RM) au avut afectare doar de foiță posterioară și 44 pacienți (44% din cei cu RM) au avut afectare de ambe foițe. În grupul celor cu RM pacienții au fost clasificați în funcție de numărul de scallopuri afectate astfel: 32 pacienți (32%) au avut doar un scallop afectat prin prolaps, 24 pacienți (24%) au avut două scallopuri, 9 pacienți (9%) trei scallopuri, 6 pacienți (6%) patru scallopuri, 6 pacienți (6%) cinci scallopuri și 20 pacienți (20%) au avut toate scallopurile afectate. Un pacient cu regurgitare mitrală severă a avut leziune izolată la nivelul foiței posterioare, fără evidențe pentru prolaps.

Prezența flail-ului de valvă mitrală a fost detectat în cazul a 55 de pacienți: 70% (42 de pacienți) din grupul cu BML și 30% (13 pacienți) din grupul celor cu BME. A fost considerat flail de valvă mitrală obiectivarea deplasării spre atriu a vârfului foiței mitrale prin oricare din metodele ecocardiografice folosite. Deși nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește severitatea regurgitării mitrale, flail-ul de valva mitrală este mai frecvent întâlnit (p 0.001) în grupul pacienților cu BML.

Capitolul 3. Studiul analizei prin ecografie valvei mitrale 2D vs 3D

3.1. Rezultate

În total am analizat 137 de pacienți și corespunzător 137 din fiecare tip de scallop (A1, A2, A3, P1, P2, P3) prin cele patru metode: ETE 2D standard, ETE 2D protocol complet, ETE 3D și ETE model matematic 3D, în total fiind 822 de segmente. Gradul de afectare al valvei mitrale a fost diferit în funcție de metoda ecocardiografică folosită (tabelul 3.1).

| Număr de segmente afectate prin prolaps/flail | 2D ETE standard | 2D ETE complet | 3D ETE | 3D ETE model matematic |
|---|-----------------|----------------|--------|------------------------|
| Fără scallopuri cu prolaps | 41 | 39 | 40 | 40 |
| 1 | 38 | 32 | 28 | 29 |
| 2 | 22 | 25 | 22 | 19 |
| 3 | 9 | 9 | 12 | 15 |
| 4 | 10 | 6 | 9 | 7 |
| 5 | 3 | 6 | 5 | 7 |
| 6 | 14 | 20 | 21 | 20 |

Numărul de scallopuri considerate drept prolaps a variat în funcție de metoda ecocardiografică folosită. Considerând gold standard ETE 3D, un număr de segmente au fost reclasificate față de fiecare metodă (tabelul 3.2).

| | Numărul de pacienți care prezintă prolaps al segmentului respectiv prin ETE 3D | Numărul de segmente cu prolaps reclasificate prin ETE 3D comparativ cu ETE 2D standard | Numărul de segmente cu prolaps reclasificate prin ETE 3D comparativ cu ETE 2D protocol complet | Numărul de segmente cu prolaps reclasificate prin ETE 3D comparativ cu model matematic ETE 3D |
|-------|--|--|--|---|
| A1 | 25 | 11 | 1 | 1 |
| A2 | 47 | 0 | 0 | 4 |
| A3 | 35 | 15 | 3 | 0 |
| P1 | 36 | 3 | 2 | 0 |
| P2 | 82 | 1 | 1 | 0 |
| P3 | 70 | 19 | 8 | 3 |
| total | | 49 | 15 | 8 |

Avantajele ETE 2D complete față de ETE 2D standard sunt demonstrate de numărul mare de segmente clasificate ca fiind normale de ETE 2D standard și reclasificate ca prolaps ETE 2D protocol complet (34 segmente: 4,1% din toate scalpurile analizate). De fapt 29% din scallopurile A1 clasificate drept prolaps, 37% din scallopurile A3 clasificate drept prolaps și 17% din scallopurile P3 clasificate drept prolaps nu au fost detectate prin ETE standard.

ETE 3D oferă informații suplimentare și 15 segmente clasificate drept normale de ETE 2D protocol complet au fost reclasificate drept prolaps prin examenul ETE 3D iar un scallop considerat prolaps de ETE 2D completă a fost considerat normale de ETE 3D. De menționat este faptul cu 8 scallopuri din categoria P3 au fost considerate normale de ETE 2D protocol

complet și au fost reclassificate drept prolaps prin ETE 3D (5% din toate segmentele P3 analizate). Comparând cu ETE protocol complet, modelul matematic 3D a reclassificat drept prolaps 4 scallopuri A2, 3 scallopuri A3 și 5 scallopuri P3.

Comparând datele de ETE 3D cu datele obținute prin modelul matematic 3D 17 segmente din cele 822 au fost reclassificate pe baza modelul matematic 3D (4 scallopuri A2, 6 scallopuri A3 , 2 scallopuri P1 și 5 scallopuri P3).

Acuratețea celorlalte metode comparativ cu gold standardul ETE 3D a fost: 98% pentru ETE 2D protocol complet, 93% pentru ETE standard și 98% pentru modelul matematic 3D(tabelul 3.3).

Tabelul 3.3: Acuratețea metodelor studiate față de gold standard ETE 3D

| Scallop | ETE 2D standard | ETE 2D protocol complet | ETE 3D model matematic |
|---------|-----------------|-------------------------|------------------------|
| A1 | 68% | 99% | 99% |
| A2 | 100% | 100% | 91% |
| A3 | 54% | 93% | 93% |
| P1 | 89% | 92% | 97% |
| P2 | 100% | 99% | 99% |
| P3 | 70% | 88% | 96% |

Pacienții cu segmente reclassificate din normale în prolaps de ETE 2D completă față de ETE 2D standard au avut mai frecvent regurgitare mitrală severă (73,1% dintre pacienții reclassificați față de 40,3% din pacienții nereclassificați au avut regurgitare mitrală severă, $p<0.001$) și BME (61,5% din pacienții reclassificați vs 51,4% din pacienții ne-reclassificați au avut mai mult de trei scallopuri afectate, $p<0.001$). Pacienții cu scallopuri reclassificate de la normale la prolaps prin ETE 3D față de ETE 2D protocol complet au avut mai frecvent regurgitare mitrală severă (53,2% din pacienții reclassificați față de 45,1% din pacienții nereclassificați) au avut regurgitare mitrală severă, $p<0.001$) și BML (92,3% din pacienții reclassificați față de 43,4% din cei nereclassificați au avut mai puțin de două scallopuri afectate, $p<0.001$).

Conform datelor examenului ETE protocol complet 20 de pacienți au avut comisura anterioară afectată și 38 de pacienți au avut comisura posterioară afectată. Comisura anterioară a fost în general afectată la pacienții cu BME (doar într-un singur caz am avut BML) iar comisura posterioară a fost afectată în 11 cazuri de BML și 27 de cazuri de BME. Utilizând ETE 3D au mai fost depistate un caz de afectare a comisurii anterioare și 3 cazuri de implicare a comisurii posterioare. ETE 3D a fost utilă în detectarea unui caz de pseudo-comisuri la nivelul P1-P2 și P2-P3 și un caz de cleft al valvei mitrale posterioare .

Flail-ul de valvă mitrală a fost detectat de ETE 2D protocol complet pentru 55 de scallopuri (4 scallopuri A2, un scallop A3, un scallop P1, 46 de scallopuri P2 și 3 scallopuri P3). Utilizând ETE 2D standard am detectat segmente cu flail doar în 44 de cazuri (2 scallopuri A2 și 42 de scallopuri P2) în timp de prin ETE 3D flail-ul a fost observat în 40 de cazuri (4 scallopuri A2, 4 scallopuri P3 și 32 de scallopuri P2). Lungimea foitei mitrale anterioare și posterioare măsurate prin ETE 2D în ax lung a avut o corelație slabă cu aria foitei mitrale anterioare și posterioare măsurate prin ETE 3D ($r=0.27$, $p=0.01$ și $r=0.17$, $p=0.05$).

Diametrul antero-posterior măsurat prin ETE 2D în ax lung și diametrul anterolateral-posteromedial măsurat prin ETE 2D secțiune bicomisurală au avut o corelație moderată cu valorile acestor diametre obținute prin măsurătoare automată a modelului matematic 3D

($r=0.39$, $p<0.001$ și $r=0.53$, $p<0.001$). Totuși valorile absolute ale diametrului antero-posterior obținute prin cele două metode sunt semnificativ diferite : 3.4 ± 0.54 cm vs 3.5 ± 0.61 cm, $p=0.002$.

3.2. Concluzii

Ecocardiografia 3D a devenit un instrument esențial pentru diagnosticul prolapsului de valvă mitrală în practica clinică de zi cu zi. Modelul matematic color codat generat semiautomat poate fi utilizat mai ales de examinatorii cu experiență limitată. ETE 2D protocol complet rămâne un instrument util în cazul examinatorilor cu experiență. ETE 2D standard are sensibilitate scăzută pentru diagnosticul prolapsului de valvă mitrală și nu ar trebui să fie recomandată ca metodă unică de evaluare a pacienților cu prolaps de valvă mitrală.

Capitolul 4. Studiul parametrilor statici ai inelului mitral

4.1. Rezultate

Parametrii statici obținuți prin măsurătoare automată prin reconstrucția modelului matematic al valvei mitrale în cele trei grupuri de pacienți (normali, pacienți cu boală mitrală limitată și pacienți cu boală mitrală extensivă) sunt prezentați compartiv în tabelul 4.1.

| <i>Tabelul 4.1 : Parametrii de geometrie statică ai valvei mitrale</i> | | | | | | |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------|--------|--|
| Pacienți (număr) | Normali 38 | BML 58 | BME 41 | p | p' | |
| <i>Parametrii de dimensiune statici ai inelului mitral</i> | | | | | | |
| Diametrul antero-posterior* (cm) | 3 \pm 0.23 | 3.58 \pm 0.56 | 3,86 \pm 0.61 | <0.001 | 0.008 | |
| Diametrul anterolateral-posteromedial* (cm) | 3.35 \pm 0.31 | 3.84 \pm 0.55 | 4.27 \pm 0.7 | <0.001 | <0.001 | |
| Circumferința 3D a inelului mitral* (cm) | 10,4 \pm 0,87 | 12,15 \pm 1,7 | 13.4 \pm 2.18 | <0.001 | <0.001 | |
| Proiecția 2D a ariei inelului mitral* (cm ²) | 8,08 \pm 1,35 | 11,14 \pm 3,3 | 13.5 \pm 4.53 | <0.001 | 0.001 | |
| Aria 3D a inelului mitral* (cm ²) | 8,3 \pm 1,38 | 11,3 \pm 3,36 | 13.66 \pm 4.2 | <0.001 | 0.001 | |
| Distanța intercomisurală* (cm) | 3,31 \pm 0.31 | 3,75 \pm 0.52 | 4,24 \pm 0,72 | <0.001 | <0.001 | |
| <i>Parametrii statici ai foițelor valvulare</i> | | | | | | |
| Aria foiței anterioare* (cm ²) | 5,32 \pm 0,92 | 6,71 \pm 2,00 | 8.4 \pm 4,8 | <0.001 | <0.001 | |
| Aria foiței posterioare* (cm ²) | 4,02 \pm 0,93 | 7,16 \pm 3,15 | 10.1 \pm 4,83 | <0.001 | 0.001 | |
| Aria celor două foițe raportată la aria 3D a inelului* | 1.1 \pm 0.05 | 1.2 \pm 0.11 | 1.3 \pm 0.21 | <0.001 | 0.001 | |
| <i>Parametrii de formă statici a inelului mitral</i> | | | | | | |
| Unghiul non-planar (grade) | 147,13 \pm 7,92 | 152,29 \pm 10,01 | 158.21 \pm 10.70 | <0.001 | 0.006 | |

*- valorile raportate au fost măsurate în mezosistolă.

Valoarea p este valoarea obținută cu testul ANOVA pentru comparația între cele trei grupuri iar valoarea p' este obținută cu testul t-test pentru a compara pacienții cu BML cu BME.

Dimensiunea inelului mitral a fost apreciată prin dimensiunea celor două diametre, a circumferinței și a ariei sale. Toți acești parametri au avut valori semnificativ mai mari la pacienții cu BME comparativ cu BML, care au fost de asemenea semnificativ crescute față de normali (figura 4.1). Prin urmare inelul mitral este dilatat la pacienții cu regurgitare mitrală vs normali iar la cei cu BME are dimensiuni mai mari față de cei cu BML. Așa cum era de așteptat,

dimensiunea celor două foițe valvulare exprimată prin aria lor tridimensională a fost mai mare la pacienții cu BME comparativ cu pacienții cu BML și normali (figura 4.1). De asemenea suma ariei celor două foițe raportată la inelul tridimensional a avut valorile cele mai crescute în grupul pacienților cu BME, urmați de cei cu BML și de normali.

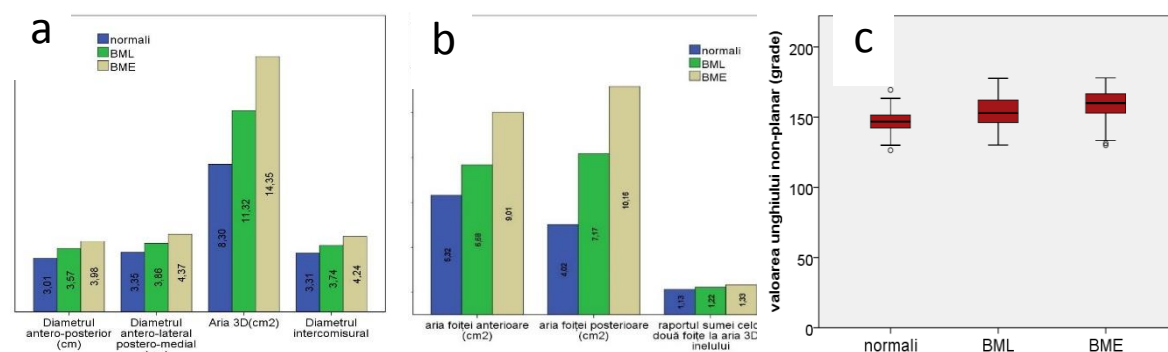


Figura 4.1: Valorile medii ale parametrilor statici ai inelului mitral (a), parametrii foițelor vavulare mitrale (b) și unghiului nonplanar (c) în cadrul celor trei grupuri.

Prin urmare, la pacienții cu BME față de cei cu BML atât aria celor două foițe cât și aria inelul mitral are valori mai mari, dar aria celor două foițe crește proporțional mai puțin comparativ cu aria 3D a inelului mitral la pacienții cu BME vs BML vs normali.

Diametrul antero-posterior și antero-lateral postero-medial raportat la BSA se corelează puternic cu aria 3D raportată la BSA ($r=0,817$ și $r=0,816$, $p<0,001$ pentru ambele) dar se corelează doar slab cu aria proiectată 2D raportată la BSA ($r=0,352$ și $r=0,332$, $p<0,001$ pentru ambele). Cele doua diametre ale inelului mitral, diametrul intercomisural și aria 3D a acestuia se corelează moderat cu numărul de segmente afectate prin prolaps ($r=0.56, 0.58, 0.56$ și 0.57 , $p<0.001$ pentru toate situațiile).

Forma de șa a inelului mitral a fost apreciată prin valoarea unghiului non-planar: un unghi non-planar mai ascuțit sugerează o formă de șa mai accentuată a inelului mitral. Subiecții normali au inelul cu forma de șa cea mai accentuată, urmați de cei cu BML și apoi de cei cu BME care au inelul cel mai plat. Valoarea unghiului nonplanar se corelează slab cu parametrii dimensionali statici ai inelului mitral (diametrul anteroposterior: $r=0.3$; diametrul anterolateral-posteromedial: $r=0.2$; aria 3D a inelul mitral: $r=0.3$, $p<0.01$ pentru toate situațiile) și cu gradul afectării valvei mitrale exprimat prin numărul de foițe afectate ($r=0,32$, $p<0.01$).

Parametrii Doppler de severitate ai regurgitării mitrale (AOR și VR) se corelează moderat cu parametrii statici ai inelului mitral (diametrele și aria inelului) dar se corelează slab cu unghiul non-planar. Acești parametri se corelează moderat negativ cu aria inelului raportată la unghiul nonplanar (tabel 4.2). La analiza multivariată predictorii independenți ai severității regurgitării mitrale exprimată prin volumul regurgitant au fost diametrul anterolateral-posteromedial ($p=0,03$), valoarea unghiului nonplanar ($p=0,038$), aria celor două foițe raportată la aria 3D a inelului mitral ($p=0,001$) și valoarea unghiului raportat la diametrul comisural ($p=0,004$).

| Severitatea regurgitării mitrale | AOR | | VR | |
|--|-------|--------|-------|--------|
| | r | p | r | p |
| Diametrul antero-posterior | 0,46 | <0.005 | 0,47 | <0.005 |
| Diametrul anterolateral-posteromedial | 0,41 | <0.001 | 0,43 | <0.001 |
| Aria 3D a inelului mitral | 0,42 | <0.005 | 0,41 | <0.005 |
| Distanța intercomisurală | 0,37 | <0.005 | 0,36 | <0.005 |
| Unghi nonplanar | 0,18 | <0.05 | 0,24 | <0.05 |
| Unghiul non-planar raportat la aria inelului | -0,46 | <0.001 | -0,45 | <0.001 |
| Aria celor două foște raportate la aria inelului | 0,46 | <0.001 | 0,41 | <0.001 |
| Diametrul comisural raportat la aria 3D | -0,51 | <0.001 | -0,52 | <0.001 |

Analizând doar grupul pacienților cu regurgitare mitrală determinată de BML (tabelul 4.3) se observă că raportul ariei celor două foște la aria 3D a inelului se corelează mai bine cu parametrii de severitate ai regurgitării mitrale ($r=0,507$ și $p=0,00$ pentru volumul regurgitant și $r=0,522$ și $p=0,00$ pentru vena contracta) comparativ cu grupul pacienților cu regurgitare mitrală determinată de BME ($r=0,45$ și $p=0,00$ pentru volumul regurgitant și $r=0,37$ și $p=0,00$ pentru vena contracta).

| | BML | | BME | | | |
|--|--------------------|-------|----------------------|--------------------|------|----------------------|
| | Analiză univariată | | Analiză multivariată | Analiză univariată | | Analiză multivariată |
| | r | p | p | r | p | p |
| Diametrul antero-posterior | 0,26 | 0,06 | 0,96 | 0,47 | 0,00 | 0,23 |
| Diametrul anterolateral-posteromedial | 0,29 | 0,03 | 0,72 | 0,37 | 0,00 | 0,51 |
| Circumferința inelului | -0,75 | 0,59 | - | 0,1 | 0,9 | - |
| Aria 3D a inelului mitral | 0,23 | 0,08 | 0,73 | 0,36 | 0,00 | 0,42 |
| Distanța intercomisurală | 0,179 | 0,2 | 0,84 | 0,31 | 0,00 | 0,21 |
| Unghi nonplanar | -0,34 | 0,8 | 0,95 | 0,17 | 0,04 | - |
| Unghiul non-planar raportat la aria inelului | -0,33 | 0,014 | 0,87 | -0,42 | 0,00 | 0,06 |
| Aria celor două foște raportate la aria inelului | 0,5 | 0,00 | 0,005 | 0,37 | 0,00 | 0,24 |
| Diametrul comisural raportat la aria 3D | -0,34 | 0,11 | 0,8 | -0,48 | 0,00 | 0,94 |

În grupul pacienților cu BML unghiul non-planar raportat la aria inelului se corelează slab negativ cu parametrii de severitate ai regurgitării mitrale ($r=-0,335$ și $p=0,01$ pentru volumul regurgitant și $r=-0,154$ și $p=0,02$ pentru vena contracta) iar în grupul pacienților cu BME unghiul non-planar raportat la aria inelului se corelează moderat negativ cu parametrii de severitate ai regurgitării mitrale ($r=-0,418$ și $p=0,00$ pentru volumul regurgitant și $r=-0,477$ și $p=0,00$ pentru vena contracta). La analiza multivariată unghiul nonplanar raportat la aria inelului este singurul predictor al severității la cei cu BME ($p=0,06$) iar aria celor două foște raportat la aria inelului este singurul predictor pentru cei cu BML ($p=0,005$).

Un parametru care trebuie menționat este unghiul non-planar raportat la diametrul comisural. Acest parametru se corelează negativ cu parametrii de dimensiune statică ai inelului mitral (diametrul antero-posterior $r=-0,72$; diametrul anterolateral-posteromedial $r=-0,84$, aria

3D a inelului $r=-0,8$, $p < 0,01$ pentru toate) dar și cu parametrii referitori la foițele valvulare mitrale (suma ariei celor două foițe $r=-0,75$, $p < 0,01$).

Analizând în grupul pacienților cu regurgitare mitrală posibili factori predictivi ai flail-ului de valvă mitrală (tabelul 4.4), sigurii parametri diferiți semnificativ statistic între pacienții cu flail și pacienții fără flail de valvă mitrală au fost diametrul comisural ($3,79\pm 0,57\text{cm}$ vs $4,06\pm 0,66\text{cm}$, $p < 0,05$) și unghiul non-planar raportat la diametrul comisural ($41,06\pm 39,22\pm 5,97$, $p=0,05$). De asemenea, valoarea unghiului nonplanar la începutul sistolei ($152\pm 12^\circ$ vs 160 ± 13 , $p < 0,05$) a fost diferită semnificativ între cele două categorii. În grupul cu regurgitare mitrală prin BML, aria foștelor raportată la aria inelului a fost semnificativ mai mică în grupul celor cu flail comparativ cu cei fără flail ($p < 0,005$). La analiza multivariată singurul predictor independent pentru prezența flail-ului în întreg grupul pacienților cu regurgitare mitrală a fost severitatea regurgitării mitrale ($p < 0,001$).

Tabel 4.4: Parametri statici ai inelului mitral la pacienții cu flail vs fără flail

| | BML | | | BME | | | Total | | |
|---|--------------|-------------|-------|------------|--------------|-----|----------------|-------------|------|
| | Flail + | Flail - | P | Flail + | Flail - | p | Flail + | Flail - | p |
| Unghiul non-planar raportat la diametrul intercomisural | 42,02±6,13 | 40,41±5,42 | | 40,23±7,25 | 35,53±/-6,25 | | 41,06±6,39 | 39,22±5,97 | 0,05 |
| Diametrul comisural raportat la aria 3D | 0,34±0,05 | 0,34±0,05 | 0,9 | 0,30±0,04 | 0,31±0,05 | 0,6 | 0,33±0,05 | 0,32±0,054 | 0,2 |
| Unghiul non-planar raportat la aria inelului | 14,67±3,95 | 14,8±3,35 | 0,6 | 12,18±4,24 | 12,04±/-3,61 | 0,9 | 14,31±4,05 | 13,01±3,62 | 0,1 |
| Aria foștelor raportată la aria inelului | 1,24±0,1 | 1,14±0,1 | 0,001 | 1,4±0,38 | 1,29±0,12 | 0,2 | 1,27±1,17 | 1,22±0,13 | 0,19 |
| Unghi nonplanar | 153,64±10,46 | 154,3±10,37 | 0,8 | 161,56±5,8 | 157,3±/-14 | 0,2 | 154,79±/-10,27 | 155,9±12,22 | 0,6 |
| Distanța comisurală | 3,71±0,48 | 3,84±0,54 | 0,3 | 4,25±0,81 | 4,24±0,7 | 0,9 | 3,79±0,57 | 4,06±0,66 | 0,03 |
| Aria 3D a inelului mitral | 11,23±3,3 | 11,53±3,15 | 0,7 | 14,54±4,3 | 14,28±/-4,5 | 0,8 | 11,71±3,61 | 13,03±4,14 | 0,1 |
| Diametrul anterolateral-posteromedial | 3,84±0,54 | 3,89±0,53 | 0,8 | 4,42±0,8 | 4,34±0,74 | 0,8 | 3,93±0,61 | 4,14±0,68 | 0,1 |
| Diametrul antero-posterior | 3,56±0,55 | 3,59±0,53 | 0,2 | 4,09±0,65 | 3,9±0,61 | 0,5 | 3,64±0,59 | 3,78±0,60 | 0,2 |

4.2. Concluzii

Forma inelului mitral este diferită la normali comparativ cu pacienții cu boală mitrală fiind de dimensiuni mai mari și mai plat, iar în cadrul acestora inelul pacienții cu BME au inelul mai dilatat și mai aplatizat comparativ cu pacienții cu BML.

Capitolul 5. Studiul parametrilor dinamici inelului mitral

5.1. Rezultate

Dinamica inelului mitral a fost apreciată prin măsurarea parametrilor statici ai inelului mitral în cinci momente diferite ale sistolei (începutul sistolei, protosistolic, mezosistolic, telesistolic și sfârșitul sistolei) și analiza modului de variație a acestora în toate cele trei grupuri (normali, BML și BME). Cei mai importanți parametri de apreciere a dimensiunii inelului mitral (diametrul antero-posterior, diametrul anterolateral-posteromedial și aria 3D a inelului mitral) are valori mai mari la pacienții cu BME comparativ cu BML comparativ cu normalii dar dinamica acestora în sistolă este crescătoare de la începutul către telesistolă cu o ușoară scădere

la sfârșitul sistolei. Astfel inelul mitral are tendința să se dilate prin creșterea ambelor diametre în timpul sistolei (figura 5.1).

Deși ambele diametre ale inelului mitral cresc atât la normali cât și la pacienții cu boală mitrală mixomatoasă, această creștere apreciată prin modificarea fracționată a celor două

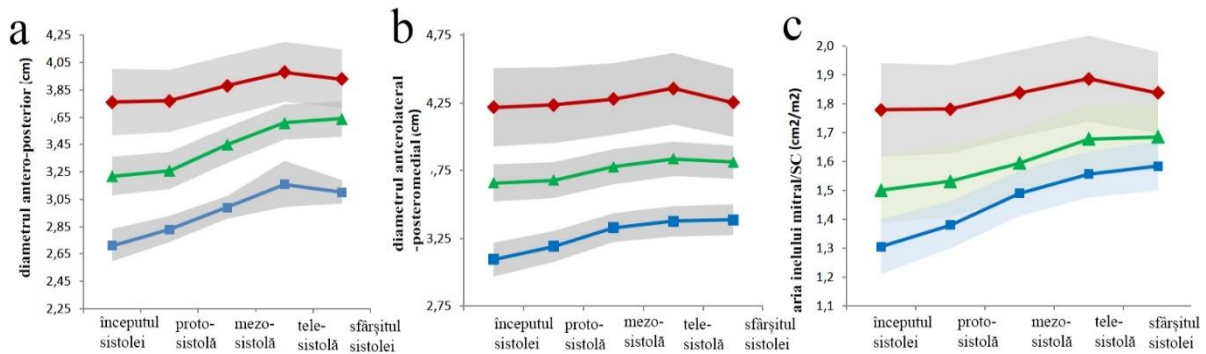


Figura 5.1. Parametrii statici de dimensiune ai inelului mitral: diametrul antero-posterior (a), diametrul anterolateral-posteromedial (b) și aria 3D a inelului mitral (c) cu valori mai mari la pacienții cu BME (roșu) comparativ cu BML (verde) comparativ cu normalii (albastru) și care cresc de la începutul sistolei către sfârșitul sistolei.

diametre este mai importantă pentru diametrul antero-posterior comparativ cu diametrul anterolateral- posteromedial ($13\pm 0,7\%$ vs $7,8\pm 0,04\%$, $p < 0.001$). De asemenea modificarea fracționată a celor două diametre este diferită statistic în cele trei grupuri: normali vs BML vs BME ($p = 0,004$ pentru diametrul antero-posterior și $p = 0,002$ pentru diametrul anterolateral-posteromedial).

Unghiul nonplanar are valori mai mici în toate cele cinci momente ale sistolei la normali comparativ BML și BME. Pacienții cu BME au valori semnificativ mai mari ale unghiului nonplanar comparativ cu BML doar în primele trei momente menționate ale sistolei (tabelul 5.1).

| Unghiul nonplanar | Normali | BML | BME | p | p* |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------|--------|
| Începutul sistolei | 150,23 \pm 8,73 | 154,45 \pm 11,97 | 162,83 \pm 13,29 | <0.001 | <0.001 |
| Protosistolă | 146,81 \pm 8,87 | 150,91 \pm 12,36 | 160,19 \pm 11,92 | <0.001 | <0.001 |
| Mezosistolă | 147,13 \pm 7,92 | 152,29 \pm 10,01 | 158,21 \pm 10,70 | <0.001 | 0.006 |
| Telesistolă | 149,93 \pm 7,07 | 155,21 \pm 10,01 | 158,21 \pm 10,7 | 0,001 | 0.124 |
| Sfârșitul sistolei | 153,64 \pm 7,51 | 157,54 \pm 10,18 | 158,10 \pm 11,23 | 0,09 | 0.7 |
| Valoare medie | 149,55 \pm 7,23 | 153,48 \pm 10,18 | 159,46 \pm 10,3 | <0.001 | 0.003 |

p- valoare p obținută utilizând testul ANOVA pentru cele trei grupuri; p*- valoare p obținută utilizând testul t independent pentru grupul pacienților cu BML și BME.

Analizând variația acestui unghi în cele cinci momente ale sistolei s-a observat că:

- La normali de la începutul sistolei până în mezosistolă acest unghi are tendința să scadă și ulterior crește atingând valoare maximă la sfârșitul sistolei descriind o formă de U.
- La pacienții cu BML crește în timpul sistolei, având un pattern ascendent
- La pacienții cu BME descrește în timpul sistolei, având un pattern descendent (figura 5.2).

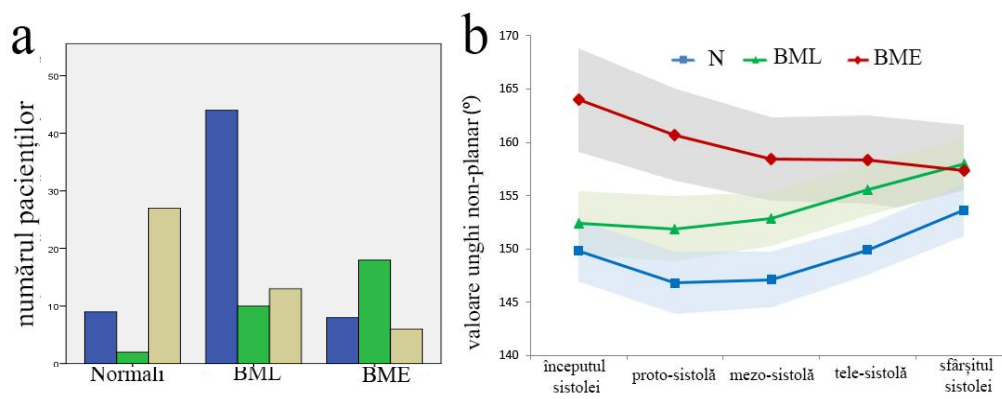


Figura 5.2: Reprezentarea grafică a evoluției dinamice a unghiului nonplanar în timpul sistolei. De remarcat că patternul predominant de evoluție în grupul normalilor este cel în formă de U (galben), în grupul pacienților cu BML este ascendent (albastru) iar în grupul pacienților cu BME este descendent (verde) (a). După cum se poate observa prin reprezentarea valorilor unghiului non-planar în cele cinci momente ale sistolei la normali (albastru) curba descrie o formă de U, la BML (verde) e o tendință ascendentă iar la BME (rosu) e o tendință descendentă (b).

Valoarea unghiului non-planar nu este diferită semnificativ între pacienții cu BML și pacienții cu BME în telesistolă și la sfârșitul sistolei. Așadar, deși cei cu BME au inițial un inel mai dilatat comparativ cu cei cu BML, în timpul sistolei inelul se contractă la cei cu BME și se dilată la cei cu BML ajung la valori aproximativ egale (valoarea unghiului telesistolă și la sfârșitul sistolei nu este diferită la pacienții cu BML față de cei cu BME $155,53 \pm 9,6^\circ$ vs $158,37 \pm 11,56^\circ$, $p=0,2$; $157,99 \pm 10,0^\circ$ vs $157,32 \pm 11,84^\circ$, $p=0,7$). Având în vedere că maximum regurgitării mitrale evaluat prin modul M color a fost înregistrat în momentul telesistolă la 98% din pacienții cu regurgitare mitrală putem concluziona că există o anumită valoare a unghiului non-planar la care distribuția forțelor favorizează apariția prolapsului. Acest mod de variație a modelului mitral s-a păstrat indiferent de prezența sau absența flail-ului.

Funcția inelului mitral a fost apreciată prin modificarea parametrilor statici în timpul sistolei: modificarea fracționată a diametrului antero-posterior și anterolateral-posteromedial, modificarea fracționată a ariei 3D a inelului mitral și modificarea fracționată a unghiului nonplanar. De asemenea funcția inelului mitral a fost apreciată și prin măsurarea automată a deplasării inelului și a vitezei de deplasare a inelului.

Modificarea fracționată a ariei inelului mitral a fost semnificativ mai mică la pacienții cu regurgitare mitrală comparativ cu subiecții normali ($14,36 \pm 8,2\%$ vs $21,59 \pm 12\%$ $p < 0,001$), în timp de modificarea fracționată a unghiului non-planar nu a fost semnificativ diferită ($7,4 \pm 0,4\%$ vs $6,5 \pm 0,39\%$, $p=0,25$). Această abilitate scăzută de a se contracta în timpul sistolei sugerează disfuncție a inelului mitral²⁵.

Modificarea diametrului antero-posterior, a diametrului anterolateral-posteromedial și modificarea ariei 3D este mai importantă la subiecții normali comparativ cu pacienții cu BML și cu cei cu BME. Singura mențiune se referă la modificarea diametrului anterolateral-posteromedial care nu este semnificativ diferită între pacienții cu BML și BME. Deplasarea și viteza de deplasare a inelului mitral are valorile cele mai mari pentru pacienții cu BML și valorile cele mai mici pentru pacienții cu BME (tabelul 5.2).

| Parametru | | Normali | BML | BME | p | p' |
|---|---|---------------|-------------|--------------|--------|--------|
| Modificarea fracționată a diametrului antero-posterior (%) | a | 15.03+/-1.6 | 13.9+/-6.5 | 9.8+/-0.05 | 0.004 | 0.007 |
| Modificarea fracționată a diametrului anterolateral-posteromedial (%) | a | 10.2+/-5.3 | 6.9+/-4.4 | 6.8+/-4.5 | 0.002 | 0.92 |
| Modificarea fracționată a ariei inelului mitral (%) | a | 21,59+/-12,36 | 16+/-8.41 | 11.89+/-7.3 | 0,000 | 0.033 |
| Modificarea fracționată a unghiului non-planar (%) | a | 10,34+/-6,34 | 11.8+/-6.61 | 14.15+/-7.8 | 0,51 | 0.89 |
| Deplasarea inelului (mm) | | 8,01+/-2,66 | 8.83+/-2.88 | 6.42+/-2.76 | <0.001 | <0.001 |
| Velocitatea inelului (mm/sec) | | 32,84+/-11,86 | 40.7+/-14.5 | 31.2+/-14.25 | 0,001 | 0.001 |

p- valoare p obținută utilizând testul ANOVA pentru cele trei grupuri;

p*- valoare p obținută utilizând testul t independent pentru grupul pacienților cu BML și BME.

Parametrii dinamici ai inelului nu se corelează cu severitatea regurgitării mitrale estimată prin volumul regurgitant (valoare r pentru modificarea fracționată a ariei inelului mitral -0,25, pentru modificarea fracționată a diametrului antero-posterior -0,25, pentru modificarea fracționată a diametrului anterolateral -posteriomedial -0,27, pentru modificarea fracționată a unghiului non-planar 0,06, pentru deplasarea inelului 0,16, pentru velocitatea inelului 0,28, $p < 0,005$ pentru toate).

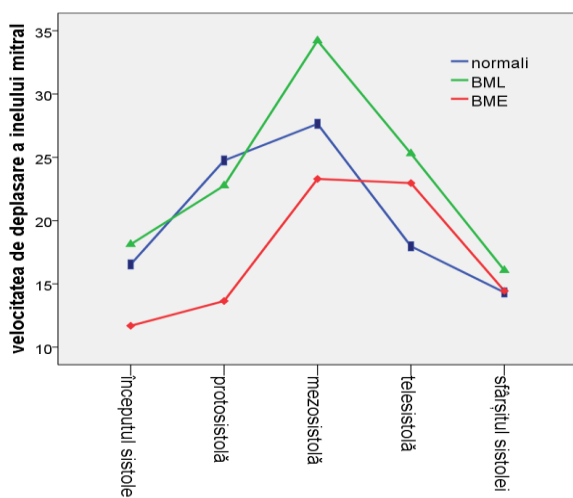


Figura 5.3: reprezentarea grafică a evoluției dinamice a velocității inelului mitral: valoarea cea mai mare s-a obținut în grupul celor cu BML (verde) și cea mai mică în grupul cu BME (roșu), normalii având valori intermediare (albastru). Patternul este ascendent-descendent în toate cazurile, cu viteză maximă atinsă în mezosistolă.

În grupul pacienților cu BML deplasarea inelului și velocitatea de deplasare a acestuia nu e diferită statistic între pacienții cu flail și fără flail (8,9+/-2,6 vs 8,7+/-3,0 mm, $p=0,8$; 43,58+/-13,09 vs 39,7+/-15,09 mm/sec, $p=0,9$) dar în grupul pacienților cu BME atât deplasarea inelului cât și velocitatea de deplasare sunt semnificativ mai mari la pacienții cu flail față de pacienții fără flail (5,5+/-2,7 vs 8,2+/-1,8 mm, $p < 0,001$ și 25,82+/-12,8 vs 42,77+/-9,71 mm/sec, $p < 0,001$) (Figura 5.3). De menționat că valorile obținute pentru pacienții cu BME și flail nu sunt diferite față de cei cu BML.

5.2. Concluzii

Unghiul non-planar prezintă un pattern de evoluție în timpul sistolei la cele trei grupuri de pacienți astfel: la normali unghiul inițial scade adică inelul își accentuează forma de șa și

ulterior crește din nou, la pacienții cu BML unghiul crește adică își accentuează forma de șarpe iar la pacienții cu BME descrește, aplatizându-se. Modificarea fracționată a ariei inelului mitral are valori mai mici la pacienții cu boală mitrală mixomatoasă față de normali, disfuncția inelului fiind mai accentuată la cei cu BME față de cei cu BML. Mobilitatea inelului mitral este cea mai redusă la pacienții cu BME și cea mai ridicată la pacienții cu BML.

Capitolul 6. Limitările studiului

Limitele studiului privind selecția populației studiate sunt în legătură cu faptul că studiul s-a desfășurat într-un centru terțiar, cu pacienții selectați la care exista deja o indicație de efectuare a ecografiei transesofagiene. Totuși pacienții incluși au prezentat un spectru larg al patologiei de la asimptomatici la simptomatici cu regurgitare mitrală semnificativă. Majoritatea pacienților cu simptomatologie severă determinată de regurgitarea mitrală severă au fost excluși din lot fie datorită prezenței fibrilației atriale, fie datorită regurgitării tricuspidiene semnificative. Pe de altă parte, lotul control a fost alcătuit din pacienți care aveau indicație de efectuare a ecografiei transesofagiene, deși nu prezentau nici o patologie cardiacă asociată.

Din punctul de vedere al evaluării anterior înrolării au fost obținute doar date bazale referitoare la istoric și statusul funcțional al pacientului. Au fost excluși pacienții cu fibrilație atrială sau istoric de fibrilație atrială dar nu s-a efectuat monitorizarea electrocardiografică continuă pentru excluderea episoadelor paroxistice. De asemenea statusul funcțional al pacientului a fost apreciat pe baza anamnezei și nu s-a efectuat un test de efort (test de mers, test ECG de efort sau ecocardiografie de efort) pentru aprecierea toleranței la efort.

Studiul a fost practic un studiu ecocardiografic limitat, fără a fi urmărită ulterior evoluția clinică a pacientului (simptomatologie, complicații, timpul până la necesitatea intervenției chirurgicale). La pacienții care au necesitat corecție chirurgicală datele intraoperatorii nu au fost corelate în acest studiu cu datele ecocardiografice.

La momentul achiziției inițiale pacienții se aflau sub medicația specifică fapt care ar putea influența încărcarea hemodinamică și severitatea regurgitării precum și funcția ventriculului stâng. Cu toate acestea examinarea s-a făcut la toți pacienții în condițiile valorilor normale de start a tensiunii arteriale. Un alt fapt care ar putea determina creșterea severității regurgitării mitrale ar putea fi creșterea tensiunii arteriale în timpul examinării datorită stresului reprezentat de o manevră semi-invazivă.

Capitolul 7. Concluzii finale

Ecocardiografia rămâne metoda de bază imagistică pentru pacientul cu boală mitrală mixomatoasă. Avantajele cunoscute ale ecocardiografiei transesofagiene 3D au fost confirmate de studiul nostru dar ecocardiografia 2D protocol complet rămâne o metodă extrem de valoroasă în mâinile unui examinator experimentat. Ecocardiografie 2D în schimb nu trebuie folosită doar prin secțiunile standard datorită acurateței scăzute în diagnosticul prolapsului în leziunile complexe. Modelul matematic 3D al valvei mitrale a devenit un instrument din ce în ce mai folosit care oferă o imagine clară celor cu o experiență limitată.

De asemenea dinamica inelului mitral a fost amplu studiată la pacienții cu regurgitare mitrală prin boală mixomatosă, întreg spectrum de la degenerescența fibroelastică la boala Barlow fiind incluși într-un grup unitar. Studiul actual este unul din primele care compară

dimensiunea, forma și funcția inelului mitral la două grupe distincte de pacienți cu boală mitrală mixomatoasă bazându-se pe gradul de afectare al valvei: boală mitrală limitată vs boală mitrală extensivă. La pacienții cu boală mitrală extensivă inelul este mai larg, mai aplatizat, cu funcție mai redusă și mai puțin mobil comparativ cu pacienții cu boală mitrală limitată.

Dacă în cazul parametrilor de dimensiune a inelului mitral în cazul normalilor am obținut valori mai mici decât la cei cu boală limitată (inelul are dimensiuni mai mici și formă de șa mai accentuată la normali) în cazul parametrilor de funcție normalii au funcția cea mai bună dar au o mobilitate intermediară celor două grupuri cu regurgitare mitrală.

Concluzionând, față de inelul mitral normal, inelul din boala mitrală limitată este dilatat, aplatizat, cu funcție ușor scăzută și mobilitate accentuată iar inelul din boala mitrală extensivă este mult mai dilatat și aplatizat, cu funcție și mobilitate scăzută sugerând un caracter foarte rigid.

Un aspect interesant descris de studiul actual se referă la modul de variație a unghiului non-planar în timpul sistolei: la normali acest unghi inițial scade și ulterior crește având forma literei U și practic accentuându-si forma de de șa în mezosistolă; la pacienții cu BML crește în timpul sistolei, adică inelul se aplatizează iar la pacienții cu BME descrește în timpul sistolei, adică inelul își accentuează forma tridimensională.

Deși la ora actuală sunt disponibile o varietate mare de inele de anuloplastie³⁴ caracteristicile inelului ideal sunt încă dezbătute. Datele din studiile in vitro au demonstrat superioritatea inelelor de anuloplastie care prezervă forma anatomică de șa a inelului mitral comparativ cu inelele plate^{35,36}. Totuși trailurile nu au confirmat superioritatea pe termen lung a inelelor flexibile comparativ cu inelele rigide^{37,38}. Inițial inelul ideal a fost considerat inelul care menține forma și dinamica inelului normal³⁹, dar actualmente inelul este ales în funcție de etiologia regurgitarii mitrale. Dacă scopul este de a preveni dilatarea ulterioară a inelului mitral, inelele subdimensionate rigide și plate sunt în general utilizate³⁴. Dacă scopul este doar remodelarea inelului mitral, inele flexibile sau benzile incomplete sunt de preferat⁴⁰⁻⁴³. Importanța inelelor de anuloplastie crește o dată cu dezvoltarea noilor tehnici de plastie a valvei mitrale, în care nu se mai realizează rezecția ci valva este reparată utilizând cordaje artificiale și anuloplastie⁴⁴. Prin urmare cunoașterea în detaliu a anatomiei și funcției inelului mitral este de o importanță colosală în alegerea inelului și tehnicii optime de anuloplastie.

Studiul actual a demonstrat ca nu toți pacienții cu afectare mitrală mixomatoasă au aceeași boală și că anatomia și dinamica inelului mitral este diferită în funcție de gradul de afectare al valvei. Prin urmare inelul ideal prezervă atât forma anatomică cât și flexibilitatea inelului normal reușind să redea anatomia acestuia dar nu reușește să redea dinamica inelului normal, ci păstrează dinamica inelului din boala respectivă. Prin urmare, probabil tipul de inel ar trebui ales în funcție de tipul de afectare al valvei.

Bibliografie selectivă

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med. 1999;341(1):1-7.
2. Pellerin D, Breker S, Veyrat C. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. Heart. 2002;88:iv20-iv28.
3. Delling F, Vasan R. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics and molecular basis Circulation. 2014;129:2158-2170.

4. Sutton M, Weyman. Mitral valve prolapse prevalence and complication. An ongoing dialogue. *Circulation*. 2002;106:1305-1307.
5. Pepi M, Tamborini G, Maltagliati A, et al. Head-to-head comparison of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in the localization of mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2524-30.
6. Tamborini G, Muratori M, Maltagliati A et al. Pre-operative transthoracic real-time three-dimensional echocardiography in patients undergoing mitral valve repair: accuracy in cases with simple vs. complex prolapse lesions. *Eur. J. Echocardiogr*. 2010;11(9):778-785.
7. Grewal J, Mankad S, Freeman WK, et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the intraoperative assessment of mitral valve disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):34-41.
8. La Canna G, Arendar I, Maisano F et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for assessment of mitral valve functional anatomy in patients with prolapse-related regurgitation. *Am. J. Cardiol*. 2011;107(9):1365–1374.
9. Lucas RV, Edwards JE. The floppy mitral valve. *Curr Probl Cardiol*. 1982;7:1-48.
10. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002;88:iv5-iv10
11. Muresian H, Diena M, Cerin G, et al. The mitral valve: New insights into the clinical anatomy. *Mædica A Journal of Clinical Medicine*, 2006;4:80-87.
12. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, et al. A histological study of the atrioventricular junction in hearts with normal and prolapsed leaflets of the mitral valve. *Br Heart J*. 1988;59:712–6.
13. Salgo IS, Gorman JH, Gorman RC, et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation*. 2002;106:711–717.
14. <http://www.merriam-webster.com/dictionary/hyperbolic>.
15. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987;75(4):756-67.
16. Valocik G, Kamp O, Visser CA. Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(6):443-54.
17. Salgo IS, Gorman J, Gorman RC et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation* 2002;106:711-717.
18. Levack MM, Jassar AS, Shang EK et al. Three-dimensional echocardiographic analysis of mitral annular dynamics: implication for annuloplasty selection. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S183-8.
19. Grewal J, Suri R, Mankad S, et al. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2010;121(12):1423-31.
20. Caiani EG, Fusini L, Veronesi F, et al. Quantification of mitral annulus dynamic morphology in patients with mitral valve prolapse undergoing repair and annuloplasty during a 6-month follow-up. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(5):375-83.
21. Siefert AW, Jimenez JH, Koomalsingh KJ et al. Contractile mitral annular forces are reduced with ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):422-8.
22. Owais K, Montealegre-Gallegos M, Jeganathan J et al. Dynamic changes in the ischemic mitral annulus: Implications for ring sizing. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(1):15-9.
23. Watanabe N, Ogasawara Y, Yamaura Y et al. Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial infarction: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I458-62.
24. Moustafa SE, Mookadam F, Alharthi M. Mitral annular geometry in normal and myxomatous mitral valves: three-dimensional transesophageal echocardiographic quantification. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(3):299-310.
25. Mihaila S, Muraru D, Miglioranza MH et al. Relationship between mitral annulus function and mitral regurgitation severity and left atrial remodelling in patients with primary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):918-29.
26. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(7):611-44.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.

28. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:438–448.
29. Flachskampf FA, Wouters PF, Edvardsen T et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):353-65.
30. Hahn RT, Abraham T, Adams MS et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Sep;26(9):921-64.
31. Lang RM, Badano LP, Tsang W et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):1-46.
32. Carpentier A. Cardiac valve surgery: the 'French correction'. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:323–337.
33. Gurzun MM, Rosaca M, Calin A et al Myxomatous mitral valve disease: comparison of different echocardiography methods and protocols. A transesophageal echocardiography study Romanian Journal of Cardiology 2017;27(2):177-185
34. Carpentier AF, Lessana A, Relland JY et al. The 'physio-ring': an advanced concept in mitral valve annuloplasty. *Ann Thorac Surg*. 1995; 60:1177–1185.
35. Fedak P, Mc Carthy P, Bonow R. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair *Circulation*. 2008;117:963-974.
36. Jimenez JH, Soerensen DD, He Z, He S, Yoganathan AP. Effects of a saddle shaped annulus on mitral valve function and chordal force distribution: an in vitro study. *Ann Biomed Eng*. 2003; 31:1171–1181.
37. Jensen M, Jensen H, Smerup M, et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings experience lower forces compared with flat rings *Circulation*. 2008;118:S250-S255.
38. Spoor MT, Geltz A, Bolling SF. Flexible versus nonflexible mitral valve rings for congestive heart failure: differential durability of repair. *Circulation*. 2006; 114 (suppl I):I-67–I-71.
39. Chang B, Youn Y, Ha J, et al. Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:995–1003.
40. Bothe W, Kuhl E, Kvitting JP et al. Rigid, complete annuloplasty rings increase anterior mitral leaflet strains in the normal beating ovine heart. *Circulation*. 2011;124(11) S81-96.
41. Rausch MK, Bothe W, Kvitting JPE, et al. Mitral Valve Annuloplasty: A quantitative clinical and mechanical comparison of different annuloplasty devices. *Annals of Biomedical Engineering*. 2012; 40(3):750-761.
42. Redmond J, Christiansen D, Bergin C, et al. In-vivo motion of mitral valve annuloplasty devices. *Journal of Heart Valve Disease*. 2008;17:110–117.
43. van Rijk-Zwikker GL, Mast F, Schipperheyn JJ, et al. Comparison of rigid and flexible rings for annuloplasty of the porcine mitral valve. *Circulation*. 1990;82:IV58–IV64.
44. Spratt JA. Non-resectional repair of myxomatous mitral valve disease: the 'American Correction'. *J Heart Valve Dis*. 2011;20(4):407-14.

Lista lucrărilor științifice publicate din tematica tezei de doctorat

Articole in extenso publicate în reviste de circulație internațională

Gurzun MM, Roșca M, Călin A, Șerban M, Ginghină C, Popescu BA. Myxomatous mitral valve disease: comparison of different echocardiography methods and protocols. A transesophageal echocardiography study Romanian Journal of Cardiology 2017;27(2):177-185

Gurzun MM, Popescu AC, Ginghina C, Popescu BA. Management of organic mitral regurgitation: guideline recommendations and controversies. Korean Circ J. 2015 Mar;45(2):96-105.

Gurzun MM, Hussain F, Zaidi A, Dasari S, Ionescu A. Severe transient mitral and tricuspid regurgitation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014 Aug;28(4):1171-3.

Gurzun MM, Husain F, Zaidi A, Ionescu A. Accessory mitral valve- an unexpected intra-operative TEE finding causing left ventricular outflow tract obstruction in an adult. Echocardiography. 2014 Feb;31(2):E55-7.

Studii publicate în rezumat în reviste de circulație internațională

Gurzun MM, Roșca M, Călin A, Beladan C, Șerban M, Ginghină C, Popescu BA. Dynamic changes of mitral annulus shape in different types of mitral valve prolapse. A three-dimensional transoesophageal study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement (2015) 16 (Supplement 2), ii37.

Gurzun MM, Roșca M, Călin A, Beladan C, Mateescu A, Enache R, Șerban M, Ginghină C, Popescu BA. Mitral annulus dynamics: from normal to extensive mixomatous diseasea Three-dimensional transoesophageal study. European Heart Journal Supplements (2016) 17 (Supplement 2), ii44.