

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**REZUMATUL
TEZEI DE DOCTORAT**

**REMODELAREA VENTRICULARĂ ȘI A APARATULUI
VALVULAR MITRAL
ÎN BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ**

**Conducător științific:
Prof. Dr. Maria DOROBANȚU**

**Doctorand:
Sebastian Onciul**

- 2020 -

Cuprins

LISTA ABREVIERI	4
INTRODUCERE.....	6
1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	12
2. Capitolul 5: Material și metodă	15
2.1. Lotul de studiu.....	15
2.2. Criterii de includere.....	15
2.3. Criterii de excludere	15
2.4. Evaluarea pacienților	15
2.5. Evaluarea ecocardiografică	15
2.6. Statistica studiului	20
3. Rezultate	22
3.1. Remodelarea atriului stâng în infarctul miocardic acut.....	22
3.2. Evaluarea remodelării ventriculului stâng în infarctul miocardic acut	30
3.3. Evaluarea geometriei valvei mitrale în infarctul miocardic acut	33
4. Discuții	48
5. Contribuții personale. Concluzii	60
Bibliografie selectivă.....	69

LISTA ABREVIERI

- 2D: bidimensional
3D: tridimensional
A4c: fereastra apical patru camere
A2c: fereastra apical două camere
AP: antero-posterior
AL-PM: anterolateral - posteromedial
AD: atriul drept
AS: atriul stâng
BSA: suprafață corporală
DS: deviație standard
ECG: electrocardiogramă
FE: fracție de ejecție
GLS strain global longitudinal
HTA: hipertensiune arterială
HVS: hipertrofie ventriculară stângă
IRM: imagistică prin rezonanță magnetică
PACS: peak strain atrial contractil
PALS: peak strain maxim longitudinal atrial
RM: regurgitare mitrală
RMF: regurgitare mitrală funcțională
RMO: regurgitare mitrală organică
STE: ecocardiografie speckle tracking
TA: tensiune arterială
TAPSE: excursia sistolică a planului inelului tricuspidian
VASmax: volumul maxim al atriului stâng
VASmin: volumul minim al atriului stâng

VASpreA: volumul precontractie atrială al atriului stâng

VD: ventricul drept

Vol min: volum minim

Vol max: volum maxim

Vol preA: volumul dinaintea contractiei atriale

VS: ventricul stâng

VTDVS: volumul telediastolic al ventriculului stâng

VTSVS: volumul telesistolic al ventriculului stâng

INTRODUCERE

Infarctul miocardic acut (IMA) reprezintă una din principalele cauze de morbi-mortalitate în cadrul populației de pacienți cu boli cardiovasculare. Evoluția supraviețuitorilor IMA poate fi grevată de complicații precum disfuncția sistolică și respectiv insuficiența cardiacă, aritmiile ventriculare și supraventriculare sau regurgitarea mitrală secundară. Fiecare dintre aceste complicații pot conduce la deces sau pot afecta calitatea vieții pacienților și pe de altă parte implică un consum ridicat al resurselor medicale. De aceea pacienții cu IMA necesită monitorizare atentă pe termen lung, pentru prevenția, diagnosticul precoce al complicațiilor și instituirea la momentul potrivit a strategiilor terapeutice.

Imagistica cardiovasculară multimodală oferă oportunitatea diagnosticului individualizat, centrat pe pacient, atunci când fiecare dintre tehnicile imagistice sunt implementate judicios, complementar, pe baza maximului de informații pe care le poate oferi o anumită tehnică în cazul fiecărui pacient în parte. În acest context, rezonanța magnetică cardiacă s-a dovedit în ultimii ani o tehnică valoroasă pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu infarct miocardic acut, datorită rezoluției sale spațiale ridicate și capacității de caracterizare tisulară și implicit cuantificarea anumitor procese patologice precum edemul peri-infarct, obstrucția microvasculară sau cicatricea post-infarct.

Totuși, ecografia cardiacă transtoracică se evidențiază în arsenalul imagisticii cardiace multimodale prin faptul că este cea mai disponibilă, repetabilă, ieftină, poate fi efectuată la patul bolnavului și presupune o curbă de învățare relativ scurtă. Valoarea ecografiei ca tehnică diagnostică a fost mult crescută prin dezvoltarea în ultimii ani a tehnicilor avansate, în special a ecografiei tridimensionale (3D) și a ecografiei speckle tracking. În prezent, aceste tehnici sunt larg răspândite, și-au demonstrat utilitatea clinică în absolut toată patologia cardiacă, și sunt utilizate cu succes în practica zilnică. Atunci când se implementează la maxim tehnicile ecografice speciale în cazul unui pacient, se obțin informații valoroase ce conduc la un diagnostic profund, singurul impediment fiind doar eventualitatea unei ferestre ecografice dificile.

În domeniul ecocardiografiei transtoracice, dezvoltarea tehnică din ultimii ani a condus la posibilitatea cuantificării tridimensionale a anatomiei și funcției structurilor cardiace prin softuri dedicate. Exemple sunt softul dedicat de prelucrare offline automată a achizițiilor 3D ale atrului stâng (4D LA Analysis; Tomtec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) sau

softul dedicat de prelucrare offline automată a achizițiilor 3D ale valvei mitrale (4D-MV Assessment version 2.3; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany). În domeniul ecografiei speckle tracking, ultimii ani au adus în prim plan un nou parametru funcțional, respectiv deformarea miocardică, care s-a dovedit un predictor puternic al aritmiilor ventriculare.

În cadrul cercetării de față ne-am propus să implementăm aceste tehnici de ecografie transtoracică avansată pentru caracterizarea remodelării structurilor cordului stâng, în prim plan a valvei mitrale, dar și a atriului stâng și a ventriculului stâng la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Lotul de pacienți a fost analizat prin intermediul acestor tehnici atât precoce post-infarct, dar și după o perioadă lungă după infarct, respectiv după 3 ani.

Prin intermediul tehnicilor ecocardiografice mai sus menționate am reușit să descriem procese de remodelare adaptativă pe termen scurt și lung la nivelul tuturor structurilor componente ale cordului stâng, respectiv atriul, ventriculul și valva mitrală. Contribuția cea mai importantă a acestui studiu constă în descrierea remodelării inelului mitral la distanță de IMA precum și descrierea pentru prima dată *in vivo*, folosind imagistica non-invazivă, a remodelării active adaptative a foițelor valvulare mitrale.

Regurgitarea mitrală secundară (ischemică sau funcțională), este o complicație bine documentată și frecventă a IMA. Totuși, în prezent este acceptat că regurgitarea mitrală secundară severă este o eventualitate relativ rar întâlnită, în majoritatea cazurilor raportându-se grade ușoare sau moderate ale regurgitării mitrale. Cu toate acestea, indiferent de severitatea acesteia, simpla asociere a regurgitării mitrale atrage după sine un prognostic mai sever al pacienților cu IMA. Astfel, inclusiv prezența unui jet minim de regurgitare mitrală implică un risc mai mare de deces și evenimente cardiovasculare majore comparativ cu un aparat valvular mitral perfect competent.

Mecanismele regurgitării mitrale secundare au fost extensiv descrise atât în contextul cardiomiopatiilor non-ischemice cât și în contextul bolii cardiace ischemice acute sau cronice. Atenția a fost îndreptată spre ventriculul stâng ca principal responsabil pentru apariția regurgitării mitrale secundare, de multe ori afirmându-se că regurgitarea mitrală secundară este *o boală a ventriculului stâng*. Pe scurt, conform acestei paradigme, regurgitarea mitrală secundară este cauzată de un dezechilibru între forțele de închidere și cele de tracțiune ale valvei mitrale, acestea din urmă fiind excesiv augmentate de un ventricul stâng dilatat și/sau

hipokinetice. Cercetări mai recente atrag atenția asupra atriului stâng ca fiind componentă importantă a mecanismelor complexe ce conduc la apariția regurgitării mitrale secundare. Astfel, în prezent, conceptul de *regurgitare mitrală funcțională atrială* este bine documentat și considerat o entitate nosologică particulară în contextul fibrilației atriale și a insuficienței cardiace cu funcție sistolică conservată.

Pe de altă parte contribuția atriului stâng la remodelarea aparatului valvular mitral în contextul IMA nu a fost clar descrisă, și aceasta a constituit unul dintre obiectivele cercetării de față. Analiza noastră a arătat că parametrii cantitativi de morfologie a inelului mitral se corelează cu volumele atriale stângi, și nu cu volumele ventriculare, sugerând un rol important al atriului stâng în apariția regurgitării mitrale secundare. Totuși lotul analizat de noi a inclus relativ puțini pacienți cu regurgitare mitrală semnificativă, și de aceea considerăm ca sunt necesare studii prospective pe un lot mare de pacienți cu regurgitare mitrală semnificativă pentru a stabili exact rolul pe care îl are atriul stâng în determinarea apariției regurgitării mitrale secundare.

Așa cum am precizat anterior, chiar prezența unui minim grad de regurgitare mitrală secundară se asociază cu un prognostic mai sever pentru pacienții cu infarct miocardic acut. Ceea ce nu se cunoaște în prezent este dacă aparatul valvular mitral suferă modificări morfologice în contextul infarctului miocardic acut, chiar în absența regurgitării mitrale secundare. Am demonstrat prin intermediul ecografiilor transtoracice 3D seriate faptul că aparatul valvular mitral se remodelează în timp indiferent de prezența sau severitatea regurgitării mitrale secundare. Astfel, în ceea ce privește inelul mitral am descris pentru prima dată în literatură un proces de aplatizare în 2 timpi, cu o scădere abruptă a înălțimii acestuia în primele 6 luni post-infarct, ulterior cu o tendință de creștere a înălțimii, dar fără a atinge valorile inițiale după 3 ani de urmărire. Studii prospective suplimentare sunt necesare pentru a stabili rolul prognostic al acestei remodelări anulare pentru predicția evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic acut.

Tot legat de remodelarea în timp a aparatului valvular mitral, am demonstrat prin intermediul cercetării noastre faptul că foițele mitrale se adaptează în timp la noua hemodinamică creată de infarctul miocardic acut, prin creșterea progresivă a suprafeței acestora. Astfel, am arătat că foița mitrală anterioară are dimensiuni semnificativ mai mari la evaluarea de la 3 ani, comparativ cu evaluarea cu ocazia internării index. Creșterea activă, adaptativă a foițelor mitrale a fost demonstrată pe modele ovine de infarct miocardic acut iatrogen sau de

cardiomiopatie dilatativă indusă de regurgitarea aortică severă. Noi am demonstrat pentru prima oară în literatură utilizând ecocardiografia transtoracică 3D *in vivo*, faptul că foițele mitrale își adaptează morfologia în timp la pacienții sechelari de infarct miocardic acut pentru a preveni apariția regurgitării mitrale secundare în ciuda unui tenting mitral crescut, și deci în prezența unor forțe de tracțiune mitrală. De altfel, în cercetarea noastră, la fel cum este raportat în literatură, nu am identificat un număr semnificativ de cazuri de agravare a regurgitării mitrale între 2 evaluări seriate, sugerând faptul că mecanismul de adaptare a foițelor mitrale este eficient în menținerea competenței valvei mitrale.

Astfel, am demonstrat prin intermediul cercetării de față ca aparatul valvular mitral nu este o structură inertă, ci mai degrabă se adaptează în mod activ la condițiile hemodinamice caracteristice infarctului miocardic. În mod interesant, nu am identificat o relație între remodelarea aparatului valvular mitral și morfologia sau funcția atrială sau ventriculară, ceea ce sugerează că altele sunt mecanismele care conduc la această remodelare – probabil mecanisme ce implică neuro-modulatori și factori de creștere așa cum a fost sugerat în literatură.

Este de menționat că aceste modificări în dinamică au putut fi puse în evidență prin intermediul ecocardiografiei transtoracice 3D, fiind imposibil de apreciat prin intermediul tehnicilor 2D. Cu alte cuvinte, ecocardiografia 3D permite decelarea unor modificări morfologice, mai subtile la nivelul inelului mitral decât simpla prezență sau absență a regurgitării mitrale.

Suplimentar, o parte colaterală a cercetării și-a propus să identifice relația dintre parametrii cantitativi de geometrie mitrală și indicii antropometrici, rezultatele arătând că atât indexarea la suprafața corporală cât și indexarea la înălțimea subiecților sunt metode corecte și eficiente.

Desigur cercetarea izolată a remodelării aparatului valvular mitral ar fi fost o acțiune lipsită de sens, și de aceea ne-am propus să analizăm și cele 2 structuri învecinate și strâns interconectate, respectiv atriul stâng și ventriculul stâng, utilizând de asemenea tehnici avansate de ecocardiografie transtoracică. În acest context, am descris modificările adaptative morfologice și funcționale la nivelul atriului stâng în contextul infarctului miocardic acut. Pentru comparație, am analizat un lot de 60 de voluntari sănătoși. Astfel, am arătat că toate volumele fazice atriale sunt mai mari la pacienții cu infarct miocardic acut, cel mai afectat fiind volumul minim atrial. În perioada precoce post-infarct atriul stâng se adaptează prin creșterea

funcției de rezervor, în detrimentul funcției de conduct. După infarct, atriul stâng se adaptează presiunilor de umplere crescute intraventriculare prin creșterea compensatorie a funcțiilor de rezervor și de pompă, în vederea menținerii constante a volumului bătaie. În plus, gradul remodelării funcționale precoce a atriului stâng prezice remodelarea ventriculară stângă la 1 an după infarctul miocardic acut.

În ceea ce privește remodelarea ventriculară stângă, ne-am propus să descriem gradul de remodelare morfo-funcțională tardiv post-infarct, respectiv după 3 ani de urmărire. În același timp ne-am propus să identificăm care dintre parametrii de ecografie avansată este cel mai sensibil pentru caracterizarea remodelării ventriculare în timp. Dintre toți parametrii analizați, deformarea miocardică a ventriculului stâng a demonstrat cea mai semnificativă diferență între evaluările inițială și finală, sugerând că aceasta este un parametru sensibil, cu potențial prognostic la această populație de pacienți.

Unul din punctele forte a cercetării noastre constă în perioada lungă de urmărire a pacienților, respectiv până la 3 ani de la evenimentul coronarian acut. Acest lucru este important, în contextul în care multe din studiile de imagistică în infarctul miocardic acut se rezumă la o perioadă de urmărire de 1 an.

Astfel, considerăm că ne-am atins obiectivele propuse prin intermediul cercetării de față, demonstrând fezabilitatea tehnicilor avansate de ecografie transtoracică în urmărirea pacienților cu infarct miocardic, și aducând informații noi în ceea ce privește remodelarea aparatului valvular mitral și a structurilor învecinate pe termen lung. Una din limitele studiului constă în faptul că dimensiunile infarctului au fost estimate pe baza parametrilor surogat (de exemplu nivelurile maxime ale CKMB), și nu direct prin cuantificarea cicatricii miocardice prin rezonanță magnetică cardiacă. Studii viitoare sunt necesare pentru a stabili relația dintre remodelarea aparatului valvular mitral și dimensiunile reale ale infarctului cuantificate prin imagistica cu Gadolinium.

Studiul nostru nu și-a propus să fie unul de prognostic, ci unul prospectiv anatomic. Din acest punct de vedere, studiul se află la limita dintre cercetarea clinică și cea fundamentală. Astfel, utilizând o metodă cu potențial de aplicabilitate practică imediată, am descris modificări anatomice ale structurilor în timp ca răspuns la infarctul miocardic acut. Rezultatele nu au aplicabilitate clinică directă, însă pot constitui un punct de plecare pentru cercetări clinice ulterioare, care să stabilească rolul diagnostic și prognostic a modificărilor identificate de noi.

Spre exemplu, creșterea activă în dimensiuni a dimensiunilor foițelor mitrale demonstrată de noi, poate avea implicații în urmărirea pacienților cu infarct miocardic acut, și stabilirea momentului optim pentru intervenția chirurgicală la nivelul valvei mitrale. Din cercetarea noastră rezultă o serie de procese morfopatologice și parametrii ecografici a căror valoare clinică merită a fi studiată în studii de prognostic.

Din punctul de vedere al resurselor necesare, ecocardiografia 3D are multiple avantaje, fiind deja disponibilă pe scară largă, fiind necesară învățarea profesioniștilor în a obține maximul de informații prin această metodă de la fiecare pacient. Astfel, cercetarea noastră a identificat o serie de parametri care au potențialul de a-și demonstra utilitatea clinică, și care pot fi obținuți printr-o tehnică ieftină și disponibilă, singurul impediment fiind fereastra ecografică dificilă.

Contribuția personală

1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În contextul infarctului miocardic acut, toate cele 3 structuri componente ale cordului stâng, respectiv atriul stâng, valva mitrală și ventriculul stâng suferă procese de remodelare precoce și la distanță în timp. Identificarea modificărilor morfo-funcționale de detaliu poate avea implicații prognostice și de tratament pentru pacienții cu infarct miocardic acut.

Tehnicile avansate de ecocardiografie devin din ce în ce mai larg răspândite, pot fi aplicate cu ușurință în practica clinică, și au potențialul de a decela cu o acuratețe crescută parametrii de remodelare atrială, ventriculară sau mitrală.

Dezvoltarea tehnică din ultimii ani a condus la apariția în domeniul cercetării ecocardiografice a unor softuri avansate de evaluare tridimensională precum softul dedicat de prelucrare offline automată a achizițiilor 3D ale atriului stâng (4D LA Analysis; Tomtec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) sau softul dedicat de prelucrare offline automată a achizițiilor 3D ale valvei mitrale (4D-MV Assessment version 2.3; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany). În plus, un parametru derivat din ecografia 2D speckle tracking respectiv deformarea miocardică a ventriculului stâng, și-a dovedit puterea predictivă pentru aritmiile ventriculare în contextul diverselor patologii cardiace.

Ne-am propus să utilizăm aceste tehnici ecocardiografice inovative în descrierea remodelării cantitative a aparatului valvular mitral, a atriului stâng și respectiv a ventriculului stâng la pacienții cu infarct miocardic acut, precoce, și la distanță mare (3 ani) după infarct.

În acest context ne-am propus ca prin intermediul cercetării de față să răspundem următoarelor **obiective principale**:

1. Demonstrarea fezabilității tehnicilor avansate de ecocardiografie în identificarea remodelării precoce și tardive a structurilor componente ale cordului stâng
2. Descrierea remodelării atriului stâng, valvei mitrale și a ventriculului stâng, precoce și la distanță mare de infarctul miocardic acut, utilizând parametrii cantitativi derivați din tehnicile ecocardiografice speciale mai sus menționate.

Obiectivele secundare ale cercetării pot fi rezumate astfel:

1. Evaluarea cantitativă a geometriei valvei mitrale prin ecocardiografie transtoracică tridimensională la pacienții cu infarct miocardic acut pe parcursul internării index precum și urmărirea în timp a acestora
2. Identificarea metodei optime de indexare a parametrilor cantitativi de geometrie a aparatului valvular mitral derivați din ecografia 3D la indicii antropometrici (suprafața corporală vs înălțimea pacienților)
3. Identificarea diferențelor între sexe ale parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral
4. Identificarea diferențelor în ceea ce privește geometria aparatului mitral între diferitele localizări ale infarctului miocardic și dimensiunile acestuia
5. Determinarea impactului asocierii infarctului de ventricul drept asupra remodelării aparatului valvular mitral
6. Descrierea modificărilor de geometrie mitrală în funcție de prezența și severitatea regurgitării mitrale secundare
7. Descrierea relației dintre parametrii de geometrie mitrală și parametrii de remodelare atrială stângă și ventriculară stângă
8. Stabilirea impactului disfuncției de pompă ventriculară și respectiv atrială asupra geometriei aparatului valvular mitral
9. Descrierea modificării în timp a geometriei aparatului valvular mitral
10. Identificarea proceselor active de creștere adaptativă în timp a dimensiunilor foițelor mitrale ca răspuns la hemodinamica creată de infarctul miocardic acut
11. Stabilirea rolului remodelării morfo-funcționale ventriculare și atriale stângi în influențarea remodelării pe termen lung a aparatului valvular mitral

12. Stabilirea superiorității tehnicilor de ecografie 3D față de ecografia 2D în descrierea detaliată a remodelării geometrice în timp a aparatului valvular mitral
13. Descrierea remodelării morfo-funcționale precoce a atriului stâng în contextul infarctului miocardic acut, utilizând tehnici specifice de ecografie 3D
14. Stabilirea rolului parametrilor ecografici de remodelare precoce a atriului stâng în predicția remodelării ventriculare stângi la 1 an după infarctul miocardic acut.
15. Evaluarea gradului de remodelare ventriculară stângă la distanță mare (3 ani) față de infarctul miocardic acut
16. Stabilirea superiorității ecocardiografiei 3D față de ecocardiografia 2D în identificarea remodelării morfo-funcționale a ventriculului stâng la distanță de infarctul miocardic acut
17. Identificarea celor mai sensibili parametri de remodelare funcțională a VS în timp și mai ales evaluarea dispersiei mecanice din acest punct de vedere.

2. Capitolul 5: Material și metodă

2.1. Lotul de studiu

Prezentul studiu este un studiu prospectiv de cohortă desfășurat în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2019 în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență București. Astfel, cercetarea de față a inclus 100 pacienți prezentați cu un prim infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI) în primele 12 ore de la debut care au beneficiat de angioplastie primară în clinica noastră în cadrul programului național de tratament al pacientului cu STEMI. În plus, am analizat comparativ un număr de 60 de voluntari sănătoși, așa cum va fi detaliat ulterior.

Rezumând, numărul total de subiecți analizați în cercetarea noastră a fost de 160.

Pentru a evalua remodelarea atriului stâng în contextul infarctului miocardic acut am evaluat un număr de 120 de subiecți, dintre care 60 de pacienți cu STEMI și 60 de indivizi sănătoși potriviți ca vârstă și ca sex.

2.2. Criterii de includere

Pacienți cu vârsta peste 18 ani cu un prim infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), care au beneficiat de angioplastie primară în primele 12 ore de la debut.

2.3. Criterii de excludere

Au fost excluși pacienții cu fereastră ecografică suboptimală, cei cu fibrilație atrială, extrasistole frecvente sau alte aritmii semnificative, cei instabili din punct de vedere hemodinamic, cei cu valvulopatii semnificative hemodinamic preexistente, cardiomiopatii preexistente.

2.4. Evaluarea ecocardiografică

Prima evaluare ecocardiografică a fost efectuată pe parcursul internării index. Ulterior pacienții au fost urmăriți ecocardiografic la 6 luni, un an și respectiv după 3 ani, după cum urmează:

T1 - includerea, după efectuarea angioplastiei primare

T6 - la 6 luni de la infarctul miocardic acut

T12 - la 12 luni de la infarctul miocardic acut

TF - la 3 ani de la infarctul miocardic acut.

2.4.1. Parametri ecocardiografici de structură și funcție VS

S-au analizat parametrii ecocardiografici cu rolul în aprecierea remodelării globale și regionale a ventriculului stâng.

Parametrii de remodelare globală VS

La toate vizitele de studiu volumele ventriculare stângi au fost măsurate atât prin ecocardiografie bidimensională cât și tridimensională. La ecocardiografia bidimensională s-a utilizat metoda Simpson biplan, în incidențe apicale de patru și două camere. Calculul volumelor VS prin ecocardiografie 3D s-a efectuat cu ajutorul softului semiautomat 4D AutoLVQ, EchoPAC BT 12; GE Vingmed Ultrasound AS).

Indicele de sfericitate VS reprezintă o măsură a remodelării VS a fost estimat bidimensional prin raportul dintre axul scurt al VS și axul lung măsurate în telesistolă din incidență apicală 4 camere.

Evaluarea funcției sistolice prin ecocardiografie speckle-tracking

În acest studiu am măsurat deformarea miocardică longitudinală a VS - *strainul global longitudinal VS (GLS)*, cu ajutorul ecocardiografiei 2D speckle-tracking (STE). Dispersia mecanică a fost calculată ca deviația standard a duratei contracției a fiecărui din cele 17 segmente ale VS. Durata contracției a fost măsurată ca timpul de la debutul unei R pe EKG până la scurtarea maximă a respectivului segment (peak negative longitudinal strain). [7] (figura 5.3)

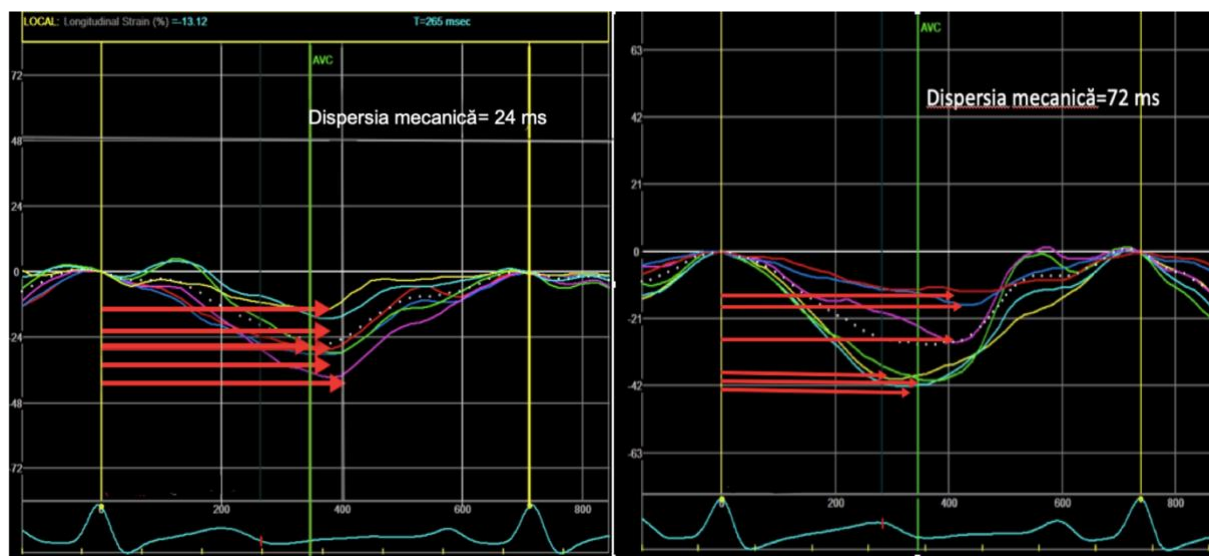


Figura 5.3. Evaluarea dispersiei mecanice a ventriculului stâng. Curbele de strain longitudinal în incidență apical 4 camere obținute prin ecocardiografie 2D speckle tracking la un individ sănătos (stânga) și la un pacient cu infarct miocardic anterior (dreapta). Liniile galbene verticale indică unda R pe electrocardiogramă. Săgețile roșii orizontale indică durata contracției pentru fiecare segment miocardic definite ca timpul de la unda R până la strain-ul negativ maximal (peak negative strain). Dispersia mecanică VS a fost calculată ca deviația standard a duratei contracției la nivelul tuturor celor 16 segmente ale VS (în cazurile ilustrate 24 ms pentru individul sănătos și respectiv 72 ms pentru pacientul cu infarct miocardic anterior).

2.4.2. Evaluarea ecocardiografică a dimensiunilor și funcției atriului stâng

Dimensiunile și funcția atriului stâng (AS) au fost calculate utilizând imagini de ecocardiografie atât 2D cât și 3D.

Analiza 3D a AS a fost efectuată utilizând un soft dedicat evaluării atriului stâng (4D LA Analysis; Tomtec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany). Analiza cantitativă a AS a durat în medie 5 minute. În final, softul returnează în mod automat un model dinamic randat 3D al AS precum și valorile absolute ale Vmax, Vmin și VpreA. [8] (figura 5.7)

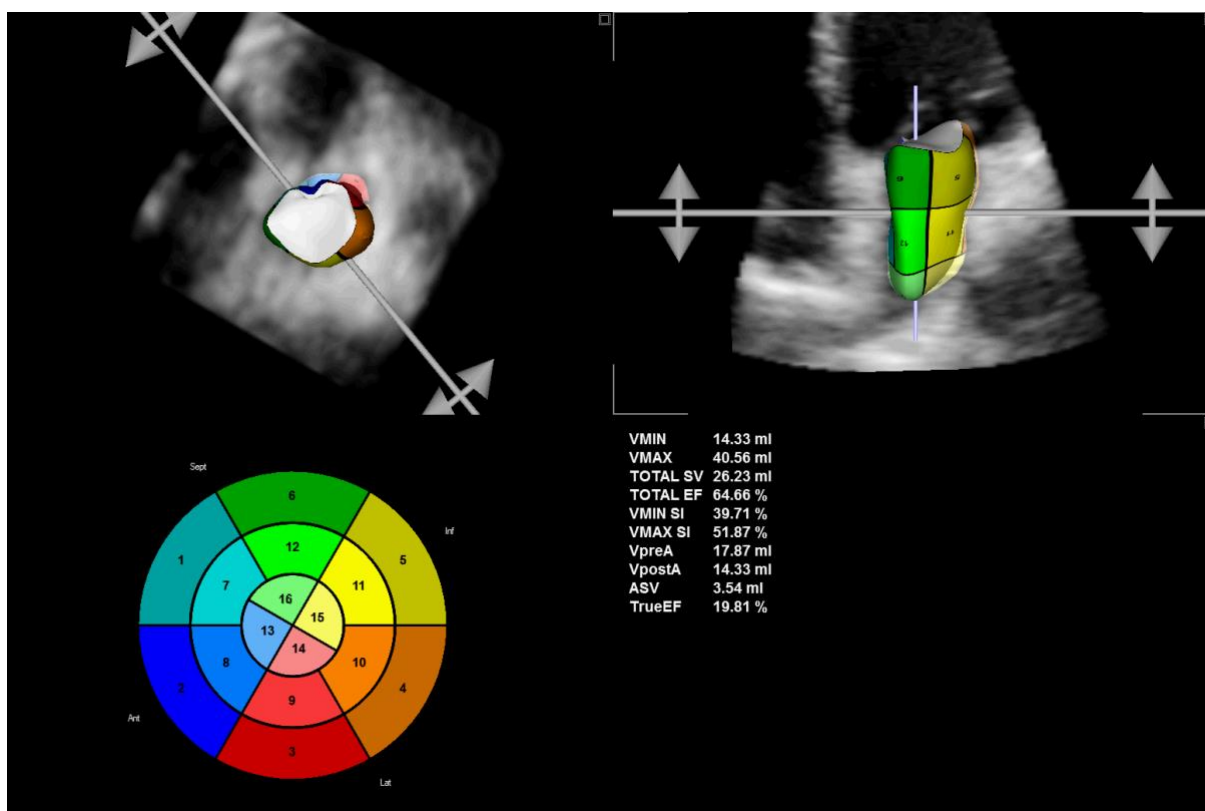


Figura 5.7 Etapa finală a analizei cantitative a atriului stâng: softul returnează un model randat al atriului stâng precum și rezultatele finale ale analizei cantitative.

Plecând de la cele 3 volume atriale măsurate, s-au calculat următoarele volume atriale cu semnificație funcțională:

1. **Volumul total de golire** – $V_{max}-V_{min}$;
2. **Volumul de golire pasivă** – $V_{max}-V_{preA}$;
3. **Volumul de golire activă** – $V_{preA}-V_{min}$. [8]

În final, au fost calculate fracțiile de golire ale AS, după cum se poate observa în tabelul 5.1.

Tabel 5.1. Formulele de calcul a volumelor fazice și fracțiilor de golire ale atriului stâng.

Parametru	Formula de calcul
Vol golire pasiva	$Vol_{max}-Vol_{preA}$
Fractie golire pasiva	$Vol\ golire\ pasiva / Vol_{max}$
Vol golire activa	$Vol_{preA} - Vol_{min}$
Fractie golire activa	$Vol\ golire\ activa / Vol_{preA}$
Vol total de golire	$Vol_{max} - Vol_{min}$
Fractie totala de golire	$Vol\ total\ de\ golire / Vol_{max}$

2.4.3. Evaluarea ecocardiografică a valvei mitrale prin ecocardiografie tridimensională

Toate achizițiile 3D transtoracice pentru valva mitrală au fost efectuate cu ecograful Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) echipat cu transductor 4 V. Achiziția s-a efectuat din incidență apicală, centrat pe valva mitrală având grijă ca valva mitrală să fie

inclusă în totalitate în piramida achiziționată. Tehnica achiziției a fost multi-beat, achiziționându-se 4-6 sectoare de piramidă care ulterior au fost fuzionate automat rezultând volumul piramidal final. Rezoluția temporală a datelor achiziționate a fost de 16-22 frame/sec, cu o adâncime a piramidei de 12-16cm. Seturile de date au fost convertite în format DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) și stocate pentru analiza offline.

Descrierea etapizată a procesului de cuantificare a valvei mitrale

Analiza cantitativă a imaginilor s-a efectuat pe o stație de lucru dedicată echipată cu un soft dedicat pentru analiza cantitativă a valvei mitrale (4D-MV Assessment version 2.3; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany). Analiza valvei mitrale a fost efectuată de către un singur observator (S. O.) într-o ordine aleatorie.

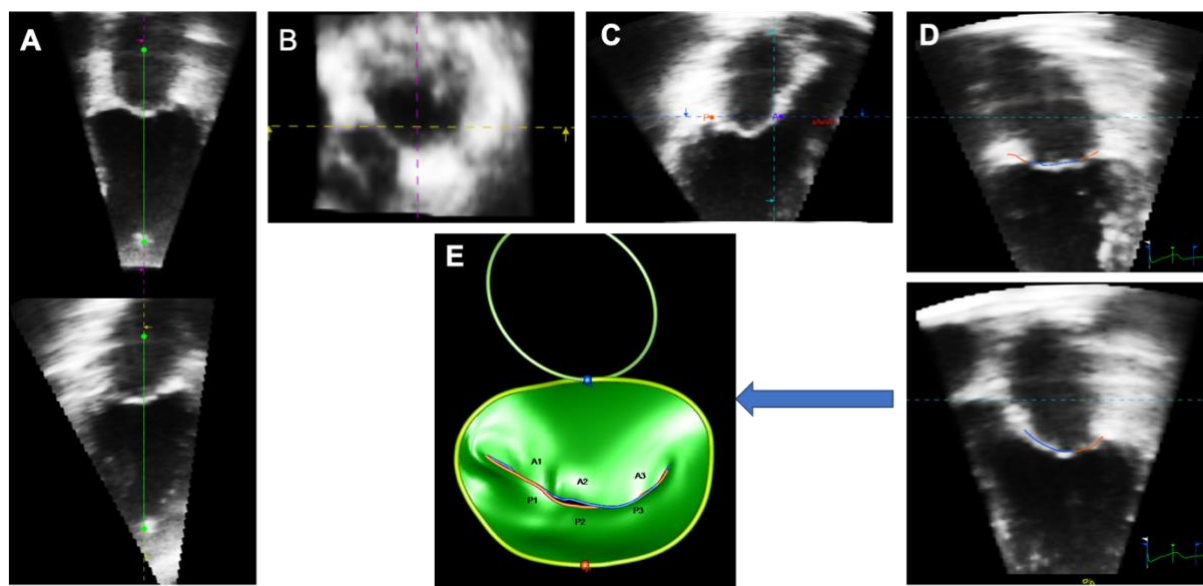


Figura 5.12. Etapele analizei valvei mitrale (VM). A. Imaginea tridimensională este aliniată astfel încât atriumul stâng este poziționat deasupra VM. Apoi se plasează 4 puncte la nivelul inelului mitral medial, lateral, anterior și respectiv posterior. B. Un alt punct este plasat la nivelul centrului valvei aortice. C. Un punct este plasat la nivelul punctului apical al inelului aortic. Aceste puncte servesc drept referință pentru identificarea diverselor regiuni ale inelului mitral. D. Contururile generate automat pot fi corectate ulterior dacă este necesar, pentru a urmări în mod corect și realist contururile inelului și foștelor VM. E. În final, softul returnează în mod automat un volum randat 3D, permițând vizualizarea completă a oricărei distorsiuni ale formei de șarpe, a configurației non-planare a inelului mitral și a oricărei anomalii morfologice a foștelor mitrale. *Reprodus după S. Onciul et al.[11]*

La finalul procesului, softul returnează următorii parametri de geometrie a inelului mitral:

- Diametrul antero-posterior (AP)
- Diametrul anterolateral - posteromedial (AL-PM), cel mai lung diametru al inelului mitral
- Circumferința inelului mitral
- Înălțimea inelului mitral (distanța dintre punctul cel mai jos și cel mai înalt al inelului mitral)
- Aria 2D și 3D a inelului mitral
- Indicele de sfericitate (raportul între diametrele AP și AL-PM)
- Unghiul de non-planaritate (unghiul dintre liniile care unesc mijlocul diametrului comisural cu punctele cel mai înalte ale inelului mitral anterior și respectiv posterior) – o măsură a formei de șa a inelului mitral.

În plus, softul returnează următorii parametri tridimensionali de morfologie a foștelor mitrale:

- Volumul de tenting
- Aria de tenting
- Înălțimea de tenting
- Diametrul comisural
- Aria foștelor anterioară și posterioară
- Lungimea foștelor anterioară și posterioară
- Unghiul foștei mitrale posterioare

2.5. Statistica studiului

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat pe calculatorul personal, în **PROGRAMUL SPSS 22.0 FOR WINDOWS**.

Variabilele utilizate în analiza de față au fost, în mare măsură, parametrii cantitativi. Pentru parametrii sau variabilele utilizate în această lucrare au fost prezentate valorile extreme, media și deviația standard, coeficientul de variație, eroarea standard, și a fost verificată ipoteza normalității atât prin aprecierea existenței unei simetrii cu ajutorul medianei și a cuartilelor, cât și prin utilizarea mai multor teste de normalitate (*Shapiro-Wilk*).

T test a fost folosit pentru a examina efectele unei variabile independente asupra uneia sau a mai multe variabile dependente, iar folosirea sa este rezervată comparării a două condiții sau grupe (două niveluri ale variabilei independente).

Stabilirea existenței corelațiilor între diferite variabile continue studiate s-a bazat pe utilizarea *coeficientului de corelație Pearson*, în toate cazurile în care variabilele au avut o distribuție normală, și s-a considerat că o anumită corelație este semnificativă statistic dacă $p < 0,05$.

3. Rezultate

Lotul de studiu a fost alcătuit din 100 pacienți cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST internați în Clinica de Cardiologie a Spitalului de Urgență pentru efectuarea PCI primară, majoritatea acestora fiind de sex masculin (61% bărbați vs. 39% femei).

Din pacienții incluși, majoritatea s-au prezentat în clasa Killip I – 85%. Timpul mediu debut durere, durere – prezentare a fost de 302 +/- 160 min; timpul mediu prezentare reperfuzie a fost de 63.25 +/- 45 min.

3.1. Remodelarea atriului stâng în infarctul miocardic acut

Pentru a evalua remodelarea atriului stâng în contextul infarctului miocardic acut am evaluat un număr de 120 de subiecți, dintre care 60 de pacienți cu STEMI și 60 de indivizi sănătoși potriviți ca vârstă și ca sex.

Caracteristicile de bază clinice, de laborator și de ecocardiografie a celor 60 de pacienți sănătoși și a celor 60 de voluntari sănătoși sunt prezentate în tabelul 6.2. Se poate observa că nu există diferențe semnificative între cele 2 loturi în ceea ce privește vârsta, sexul, suprafața corporală, tensiunea arterială sistolică și cea diastolică și frecvența cardiacă.

Tabelul 6.2. Caracteristicile de bază clinice, de laborator și de ecocardiografie ale celor 2 grupuri

	STEMI (n=60)			Voluntari sănătoși (n=60)	P
	Total	IVA (n=36)	ACD/ACX (n=24)		
Vârsta, ani	57±12	57±12	58±10	53±13	0.06†
Bărbați	53 (88%)	32(89%)	21 (88%)	52 (87%)	0.6†
Suprafața corporală, m2	1.9±0.16	1.93±0.15	1.87±0.18	1.92±0.13	0.6†
TA sistolică, mmHg	120.63±14.09	123.85±16.72	116.82±9.55	108.59±11.44	0.001†
TA diastolică, mmHg	75.63±9.47	76.15±11.39	75±7	78.06±5.02	0.2†

Frecvența cardiacă, b.p.m.	68±10	64±10	62±9	63±10	0.09†
Hipertensiune	36 (60%)	23 (64%)	13 (54%)	-	0.6‡
Dislipidemie	31 (52%)	16 (44%)	15 (62%)	-	0.2‡
Fumat	31 (52%)	19 (53%)	12 (50%)	-	0.5‡
Istoric familial	21 (35%)	12 (33%)	9 (38%)	-	0.8‡
Obezitate	12 (20%)	7 (20%)	5 (21%)	-	0.6‡
Diabet	9 (15%)	6 (17%)	3 (13%)	-	0.7‡
Clasa Killip ≥ 2 la internare	4 (6.8%)	2 (6%)	2 (8%)	N/A	0.5‡
Valoarea maximă a troponinei	99 (15-597)	125 (14-672)	76 (7-348)	N/A	0.07‡
Afectare multicononariană	31 (52%)	16 (44%)	15 (63%)	N/A	0.1‡
PCI la nivelul arterelor neresponsabile de infarct	15(25%)	6 (17%)	9 (38%)	N/A	0.1‡
VTDVS 2D, ml/m²	66.74±13.06	68.95±14.14	63.06±10	52.09±9.57	0.08‡
VTSVS 2D, ml/m²	33.71±11.53	36.74±13	28.69±6.24	18.66±4.75	0.03‡
Volum bătaie VS (ml/m²)	33.03±6.95	32.23±6.26	34.37±7.95	31.41±9.64	0.26‡
FEVS 2D, %	50.51±9.57	47.57±9	54.24±7.5	64.58±4.45	0.007‡
VTSVS 3D, ml/m²	36±12	38±14	31±7	-	0.026‡
FEVS 3D, %	51±8	49±8	53±7	-	0.056‡
WMSI	1.69±0.28	1.81±0.24	1.56±0.29	-	0.006‡

Datele sunt exprimate ca medii ± SD sau n (%), dacă nu este este specificat altfel.

†Exprimată ca mediană (percentilele 5-95)

TA – tensiune arterială. b.p.m. – bătaii pe minut. VTDVS – volum telediastolic al ventriculului stâng. VTSVS – volum telesistolic al ventriculului stâng. FEVS – fracția de ejeție a

ventriculului stâng. IVA – artera interventriculară anterioară. ACD – artera coronară dreaptă. ACX – artera circumflexă. WMSI – scor indexat de cinetică parietală (wall motion score index)

† exprimă diferența între pacienții cu STEMI și voluntarii sănătoși

‡ exprimă diferența între pacienții cu infarct de IVA și cei cu infarct de ACD/ACX.

În grupul STEMI, 36 dintre pacienți au prezentat leziunea responsabilă de infarct la nivelul arterei interventriculare anterioare (grupul IVA), în timp ce 24 de pacienți au prezentat leziunea responsabilă de infarct la nivelul arterei coronare drepte sau la nivelul arterei circumflexe (grupul ACX/ACX). După cum se poate vedea în tabelul 6.2 nu există diferențe semnificative din punct de vedere hemodinamic și al factorilor de risc cardiovasculari între grupurile IVA și ACD/ACX. Mai mult decât atât nu au existat diferențe semnificative între cele 2 grupuri în ceea ce privește VTDVS 2D (68.95 ± 14.14 ml/m² vs 63.06 ± 10 ml/m², p=0.08). Pe de altă parte, au existat diferențe semnificative între cele 2 grupuri în ceea ce privește VTSVS 2D și 3D (36.74 ± 13 ml/m² vs 28.69 ± 6.24 ml/m², p=0.03, și respectiv 38 ± 14 ml/m² vs 31 ± 7 ml/m², p=0.026).

3.1.1. Volumele atriale stângi la pacienții cu infarct miocardic acut

Toate cele 3 volume fazice atriale (V_{max}, V_{preA} și V_{min}) au fost semnificativ mai mari la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși, așa cum se poate vedea în tabelul 6.6.

Tabelul 6.6. Volumele 3D și funcția atrului stâng la voluntarii sănătoși vs pacienții cu STEMI

	Sănătoși (n=60)	STEMI (n=60)	Diferența medie	Diferența erorii standard	P
V _{max} AS (ml/m ²)	33.46±5.94	43.59±11.95	-10.12	1.7	<0.0001
V _{min} AS (ml/m ²)	10.77±2.92	18.57±8.29	-7.8	1.11	<0.0001
V _{preA} AS(ml/m ²)	21.02±4.71	31.87±9.54	-10.8	1.35	<0.0001

Volumul de golire pasivă (ml/m²)	12.43±3.78	11.71±7.86	0.71	1.11	0.025
Volumul de golire activă (ml)	10.25±3.05	13.29±3.98	-3.03	0.6	<0.0001
Volumul de golire totală (ml/m²)	22.7±4.34	25.01±9.35	0.71	1.11	0.526
Fracția de golire pasivă (%)	37.07±8.84	26.44±12.44	10.63	1.94	<0.0001
Fracția de golire activă (%)	48.75±9.11	43.24±10.89	5.5	1.81	0.008
Fracția de golire totală (%)	67.88±6.37	57.85±12.81	10.03	1.82	<0.0001

Datele sunt exprimate ca medii ± SD sau %. AS, atriul stâng; Vmax, volum maxim; Vmin, volum minim; VpreA, Volumul dinaintea contracției atriale.

Totuși fiecare dintre cele 3 volume atriale este afectat într-o măsură diferită față de celelalte. Astfel, Vmin a fost cu 72% mai mare la pacienții cu STEMI, VpreA a fost cu 52% mai mare, iar Vmax a fost cu 33% mai mare la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși, așa cu se poate observa în figura 6.1.

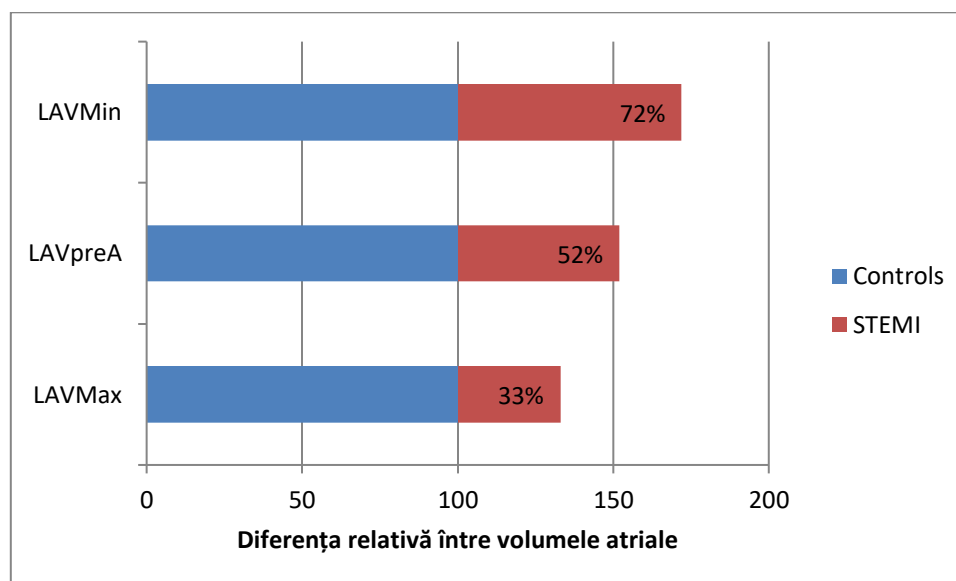


Figura 6.1. Diferența relativă dintre volumele atriale la voluntarii sănătoși și pacienții cu STEMI. Dintre cele 3 volume fazice atriale, volumul minim atrial este cel mai mult mărit la pacienții cu STEMI, în timp ce volumul maxim atrial este mai puțin afectat. LAVmin – Volumul minim atrial. LAVpreA – Volumul atrial dinaintea contracției atriale. LAV max – Volumul maxim atrial.

3.1.2. Modificările funcționale ale atriului stâng în contextul STEMI

Volumul de golire pasivă a fost semnificativ mai mic la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși ($11.71 \pm 7.86 \text{ ml/m}^2$ vs $12.43 \pm 3.78 \text{ ml/m}^2$, $p=0.025$). În același timp, volumul de golire pasivă a fost semnificativ mai mare la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși ($13.29 \pm 3.98 \text{ ml/m}^2$ vs $10.25 \pm 3.05 \text{ ml/m}^2$, $p<0.0001$). Nu am identificat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește volumul total de golire între pacienții cu STEMI și grupul voluntarilor sănătoși ($25.01 \pm 9.35 \text{ ml/m}^2$ vs $22.7 \pm 4.34 \text{ ml/m}^2$, $p=0.5$). (Tabel 6.6)

Toate cele 3 fracții de golire ale AS - pasivă, activă și totală - au fost semnificativ mai mici la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși. ($26.44 \pm 12.44\%$ vs $37.07 \pm 8.84\%$, $p<0.0001$; $43.24 \pm 10.89\%$ vs 48.75 ± 9.11 , $p=0.008$ și respectiv $57.85 \pm 12.81\%$ vs $67.88 \pm 6.37\%$, $p<0.0001$). (Tabel 6.6) Totuși, cele 3 fracții de golire au fost afectate în proporție diferită, cea mai afectată fiind fracția de golire pasivă (cu 11% mai mică la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși), în timp ce cea mai puțin afectată a fost fracția de golire activă (cu 6% mai mică la pacienții cu STEMI). (Figura 6.2)

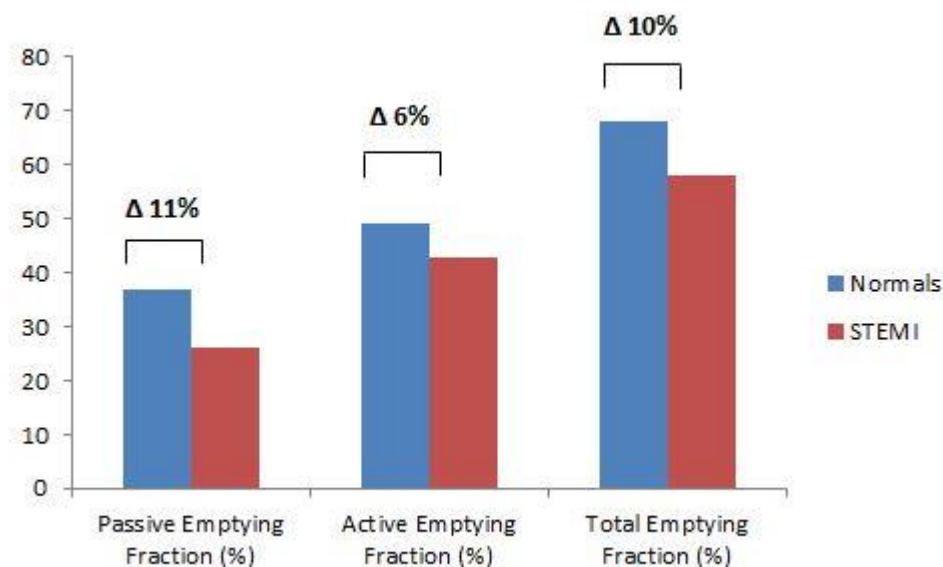


Figura 6.2. Diferența relativă în ceea ce privește fracțiile de golire ale atrului stâng la pacienții cu STEMI comparativ cu voluntarii sănătoși.

3.1.3. Relația dintre volumele 3D și fracțiile de golire ale atrului stâng și mărimea infarctului miocardic

Pentru a aprecia mărimea infarctului miocardic, în absența studiilor de rezonanță magnetică, am utilizat 2 parametri surogat, respectiv nivelurile maxime ale troponinei, și indexul de scor cinetic evaluat ecocardiografic (WMSI – wall motion score index).

Dintre cele 3 volume fazice ale AS, V_{min} și V_{preA} au prezentat cea mai bună corelație pozitivă cu valoarea maximă a troponinei I ($r=0.33$, $p<0.012$ și respectiv $r=0.31$, $p=0.019$). Pe de altă parte, V_{max} nu s-a corelat cu nivelurile troponinei ($r=0.14$, $p=0.29$).

Am identificat corelații negative semnificative între fracțiile de golire AS pasivă, activă și totală și nivelurile troponinei ($r=-0.37$, $p=0.006$; $r=-0.28$, $p=0.036$ și respectiv $r=-0.36$, $p<0.007$). (Tabel 6.8). Nu am identificat corelații semnificative între volumele și fracțiile de golire AS și scorul de cinetică parietală – un alt parametru al mărimii infarctului (Tabel 6.8)

Tabel 6.8. Corelații între volumele 3D și funcția atriului stâng și parametri de mărime a infarctului și de disfuncție diastolică

	Vmax		Vmin		VpreA		Frația de golire pasivă		Frația de golire activă		Frația de golire totală	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Trop	0.14	.29	0.33	<.012	0.31	.019	-0.37	.006	-0.28	.036	-0.36	<.007
WMSI	0.12	.53	0.33	.079	0.29	.12	-0.29	.12	-0.14	.47	-0.36	.058
E/E'	0.09	.54	0.41	.003	0.33	.019	-0.57	<.001	-0.36	.009	-0.6	<.001

r este coeficientul de corelație. AS – atriul stâng; Vmax – volumul maxim; Vmin – volumul minim; VpreA – volumul dinaintea contracției atriale; Trop – troponina; WMSI –index de scor de cinetică parietală (wall motion score index).

3.1.4. Relația dintre volumele atriale 3D și fracțiile de golire atriale și presiunile de umplere ale VS

Pentru estimarea presiunilor de umplere ventriculare am utilizat raportul E/e'. Am identificat corelații liniare semnificative între volumele atriale Vmin și VpreA și raportul E/e' (r=0.41, p=0.003 și respectiv r=0.33, p=0.019). Pe de altă parte, Vmax nu s-a corelat cu raportul E/e' (r=0.09, p=0.54). Toate cele 3 fracții de golire ale AS s-au corelat negativ semnificativ cu raportul E/e'. Dintre cele 3 fracții de golire atriale, fracțiile de golire pasivă și fracția de golire totală s-au corelat negativ cel mai puternic cu raportul E/e' (r=-0.57, p<0.001 și r=-0.6, p<0.001). (Tabel 6.8)

3.1.5. Rolul volumelor și a funcției atriale estimate 3D în predicția remodelării VS pe termen lung

Pentru aprecierea remodelării VS post-infarct am evaluat seriat volumele tridimensionale ale VS în prima săptămână, și respectiv la 1 an după infarct. Remodelarea VS a fost definită

drept o creștere de >20% a volumului telesistolic VS la 12 luni post-infarct față de evaluarea inițială.

Vmin și VpreA au demonstrat o valoare moderată în predicția remodelării ventriculare stângi la 1 an după STEMI (AUC=0.665, p=0.079 și respectiv AUC=0.668, p=0.073 respectively). Pe de altă parte, Vmax nu a demonstrat o valoare predictivă pentru remodelarea VS la 1 an (AUC=0.557, p=0.542). (Tabel 6.9)

Tabel 6.9. Analiza ROC a valorii predictive a volumelor și funcției AS în predicția remodelării ventriculare stângi pe termen lung

Parametru	AUC (95% CI)	p
Vmin AS (ml)	0.665 (0.466-0.864)	0.079
Vmax AS (ml)	0.557 (0.361-0.753)	0.542
VpreA AS (ml)	0.668 (0.467-0.870)	0.073
Fracția de golire pasivă (%)	0.648 (0.489-0.806)	0.116
Fracția de golire activă (%)	0.701 (0.547-0.856)	0.032
Fracția de golire totală (%)	0.696 (0.525-0.868)	0.037

AS – atriul stâng; Vmax – volumul maxim; Vmin – volumul minim; VpreA – volumul dinaintea contracției atriale.

Totuși, analiza funcției atriale a arătat că fracția de golire activă și fracția de golire totală au o valoare predictivă moderată pentru remodelarea VS (AUC=0.701, p=0.032 și respectiv AUC= 0.696, p=0.037). De altfel fracția de golire activă a AS a demonstrat cea mai puternică valoare predictivă pentru remodelarea ventriculară. (Tabel 6.9) (Figura 6.3)

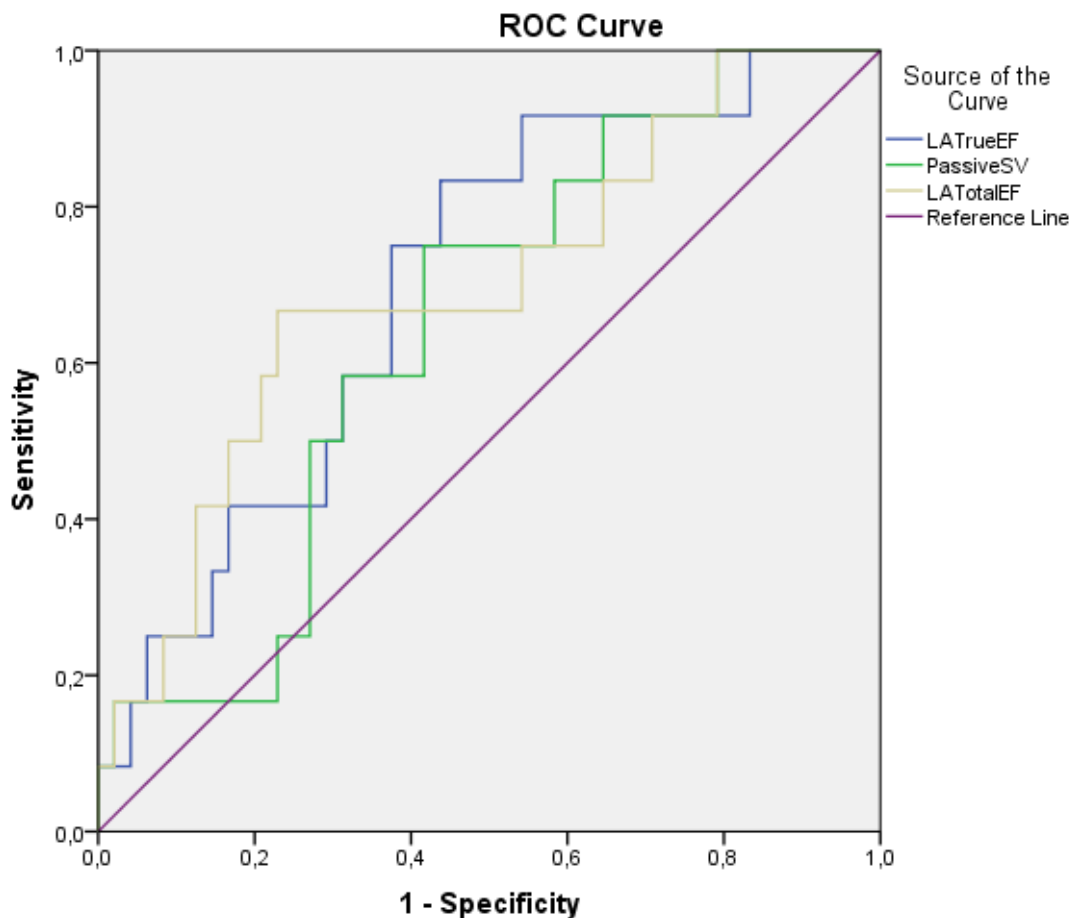


Figura 6.3. Analiza ROC a valorii predictive a funcțiilor de golire atriale stângi pentru predicția remodelării ventriculare stângi la 1 an de la infarctul miocardic acut. Toate cele 3 funcții de golire se află deasupra liniei de referință. LATrueEF – Fracția de golire activă a atrului stâng. PassiveSV – fracția de golire pasivă a atrului stâng. LATotalEF – fracția de golire pasivă a atrului stâng.

3.2. Evaluarea remodelării ventriculului stâng în infarctul miocardic acut

Pentru evaluarea remodelării ventriculare stângi în infarctul miocardic acut, am efectuat măsurători de ecocardiografie 2D și 3D cu ocazia internării index și respectiv după 3 ani de urmărire.

3.2.1. Remodelarea în timp a geometriei ventriculare stângi

Cercetarea de față și-a propus pe de o parte să evalueze gradul de remodelare ventriculară stângă la 3 ani după infarctul miocardic acut, și pe de altă parte să verifice care sunt cei mai

sensibili parametri ecocardiografici care pot sesiza remodelarea VS în timp. În mod special ne-am propus să verificăm dacă parametrii de ecocardiografie 3D sau cei derivați din ecografia speckle tracking sunt mai sensibili decât parametrii derivați din ecografia convențională 2D pentru decelarea remodelării VS în timp.

Tabelul 6.13 raportează valorile parametrilor de geometrie și funcție VS obținuți prin ecografie 2D la evaluarea inițială, comparativ cu evaluarea de la 3 ani după infarctul miocardic acut. Dintre parametrii ecografici convenționali se poate observa o diferență semnificativă statistic între cele 2 examinări doar în ceea ce privește volumul telediastolic, care este semnificativ mai mare la evaluarea de la 3 ani comparativ cu cea inițială. În rest nu s-au decelat diferențe semnificative în ceea ce privește volumul telesistolic și fracția de ejeție între cele 2 examinări la distanță. În schimb, observăm valori semnificativ diferite în timp în ceea ce privește strainul global longitudinal și dispersia mecanică. Ambii parametri derivați din ecografia speckle tracking se ameliorează în timp, respectiv GLS crește, iar dispersia mecanică scade o dată cu trecerea timpului.

Tabel 6.13. Remodelarea în timp a geometriei și funcției ventriculare stângi evaluată prin parametri de ecografie 2D

	Inițial		La 3 ani		P
	Media	Deviația standard	Media	Deviația standard	
VTDVS(ml)	92,35	28,43	102,22	30,75	0,016
VTSVS(ml)	47,74	20,73	54,30	25,21	0,119
FE Simpson biplan (%)	47,83	12,49	48,70	11,11	0,738
GLS	-11,76	3,57	-14,10	3,44	0,000
Dispersie mecanică	65,06	13,90	57,66	8,91	0,001

VTDVS, volum telediastolic. VTSVS, volum telesistolic. FE, fracție de ejeție. GLS, strain global longitudinal.

În tabelul 6.14 sunt prezentați parametrii de geometrie și funcție a VS derivați din ecografie 3D, comparativ la examinarea inițială și respectiv la examinarea efectuată la 3 ani de la infarctul

miocardic acut. Se poate observa, că pe lângă volumul telediastolic, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele 2 examinări și în ceea ce privește volumul bătaie și fracția de ejeție, toți cei 3 parametri fiind semnificativ mai mari la evaluarea de la 3 ani. După cum se poate vedea, fracția de ejeție 3D a VS s-a ameliorat semnificativ în timp, de la 46,48% la 51,68%, (p 0,008) desigur cu prețul creșterii volumului telediastolic. Ceilalți parametri de geometrie ventriculară stângă nu s-au modificat în timp. În mod particular, nu am identificat diferențe semnificative între cele 2 examinări efectuate la distanță în ceea ce privește strainul global longitudinal tridimensional. Cu alte cuvinte, acesta nu este un parametru destul de fidel pentru a decela modificări în timp ale performanței sistolice VS, în timp ce fracția de ejeție a demonstrat o sensibilitate mai mare în această privință.

Rezumând, cercetarea de față arată că ecografia 3D este mai sensibilă pentru detecția remodelării VS la distanță de infarctul miocardic acut, fiind capabilă să deceleze la același lot de pacienți îmbunătățirea fracției de ejeție, ceea ce nu a putut fi demonstrat prin ecografie 2D.

Tabel 6.14. Remodelarea în timp a geometriei ventriculare stângi evaluată prin parametri de ecografie 3D la pacienții cu infarct miocardic acut

	Inițial		La 3 ani		Diferența medie	P
	Media	Deviația standard	Media	Deviația standard		
VTDVS(ml)	97,12	30,88	107,76	34,95	-10,64	0,057
VTSVS(ml)	52,52	21,45	52,96	22,27	-0,44	0,897
VB (ml)	44,12	16,68	54,72	17,03	-10,6	0,003
DC (l/min)	3,07	1,13	3,51	1,06	-0,44	0,048
FE (%)	46,48	10,76	51,68	8,27	-5,2	0,008
Masa (g)	141,24	20,31	147,80	26,57	-6,56	0,176

Indice sfericitate	0,32	0,09	0,33	0,08	-0,014	0,483
GLS 3D(%)	-5,64	3,45	-6,92	2,41	1,28	0,081

VTDVS, volum telediastolic. VTSVS, volum telesistolic. VB, volum bătaie. DC, debit cardiac. GLS, strain global longitudinal. FE, fracție de ejecție. GLS, strain global longitudinal.

3.3. Evaluarea geometriei valvei mitrale în infarctul miocardic acut

Evaluarea cantitativă a geometriei valvei mitrale a fost posibilă la un număr de 90 pacienți cu infarct miocardic acut, prin ecocardiografie 3D efectuate în timpul internării index. Principala cauză pentru care evaluarea 3D a valvei mitrale nu a fost posibilă a fost reprezentată de fereastra ecografică suboptimală.

3.3.1. Parametri de geometrie a aparatului valvular mitral

În cele ce urmează, raportăm parametrii de geometrie ai aparatului valvular mitral în valori absolute și separat valori indexate la suprafața corporală. Raportăm valori obținute la bărbați comparativ cu cele obținute de la femei. De asemenea, pentru o mai bună sistematizare a datelor, raportăm separat dimensiunile inelului mitral, parametrii de formă a inelului mitral, și respectiv parametrii ce caracterizează foițele mitrale.

Tabelul 6.19 cuprinde dimensiunile inelului mitral indexate la suprafața corporală indexate la bărbați comparativ cu cele măsurate la femei. Atunci când se aplică indexarea, se observă că s-au obținut valori diferite între cele două genuri, femeile având un diametru AP mai mare și un diametru AL-PM mai mic comparativ cu bărbații. De asemenea circumferința inelului mitral este mai mare la femei comparativ cu bărbații (p ,011). Totuși, nu am identificat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește aria inelului mitral (atât cea 2D cât și cea 3D) între bărbați și femei, chiar atunci când valorile au fost indexate la suprafața corporală.

Tabel 6.19. Dimensiunile inelului mitral indexate la suprafața corporală, obținute prin ecocardiografie 3D comparativ la bărbați vs femei

Variabila	General		Bărbați		Femei		P
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI	
Diametru AP (cm/m²)	1,56±,18	1,12-2,10	1,54±,17	1,12-2,03	1,68±,20	1,45-2,10	,011
Diametru AL-PM (cm/m²)	1,78±,21	1,34-2,65	1,75±,19	1,34-2,24	1,91±,25	1,57-2,65	,013
Indice de sfericitate	,45±,05	,35-,60	,44±,04	,35-,54	,49±,05	,40-,60	,001
Circumferința inel (cm/m²)	5,63±,61	4,36-7,84	5,54±,56	4,36-7,11	6±,7	4,97-7,84	,011
Arie inel 2D (cm²/m²)	4,45±,91	2,66-7,25	4,4±,89	2,66-6,80	4,65±1	2,98-7,25	,358
Arie inel 3D (cm²/m²)	4,59±,92	2,75-7,43	4,55±,91	2,75-6,96	4,81±1	3,13-7,43	,342

CI, interval de confidență.

Datele sunt prezentate ca medie ± SD.

AP, diametru antero-posterior. AL-PM, diametru anterolateral-posteromedial.

Tabelul 6.20 cuprinde parametri geometrici indexați la suprafața corporală ce caracterizează forma inelului mitral. Nu am identificat diferențe semnificative statistic între parametrii măsurați la bărbați comparativ cu cei obținuți de la femei, chiar atunci când s-a aplicat indexarea la suprafața corporală.

Tabel 6.20. Parametri geometrici indexați la suprafața corporală care caracterizează forma inelului mitral obținuți prin ecocardiografie 3D comparativ la bărbați vs femei

Variabila	General		Bărbați		Femei		P
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI	
Unghi de non-planaritate (°)	76,63±9,55	54,19-99,99	74,94±8,46	54,19-98,22	84,35±10,74	64,02-99,99	,001
Înălțime inel (mm/m²)	3,55±,94	1,30-5,81	3,51±,97	1,30-5,81	3,76±,79	2,29-5,52	,378
Volum tenting (mL/m²)	1,43±,59	,38-3,77	1,4±,57	,38-3,77	1,57±,69	,81-3,36	,329
Arie tenting (cm²/m²)	,86±,26	,34-1,84	,85±,25	,34-1,80	,91±,31	,59-1,84	,480
Înălțime tenting (mm/m²)	4,46±1,28	1,73-8,33	4,45±1,26	1,73-8,18	4,51±1,41	2,72-8,33	,879
Diametru comisural	1,75±,21	1,34-2,64	1,73±,19	1,34-2,21	1,85±,26	1,53-2,64	,063

CI, interval de confidență.

Datele sunt prezentate ca medie ± SD.

Tabelul 6.21 cuprinde dimensiunile indexate la suprafața corporală ale foițelor mitrale la bărbați comparativ cu femei. Nu am identificat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește acești parametri, cu excepția faptului că foița mitrală anterioară este mai lungă la femei comparativ cu bărbații ($1,3 \pm 1,15$ vs $1,16 \pm 1,15$, $p = ,004$). Cu toate acestea, ariile celor 2 foițe mitrale nu diferă semnificativ între cele două genuri.

Tabelul 6.21. Dimensiunile indexate la suprafața corporală ale foițelor mitrale obținute prin ecocardiografie 3D comparativ la bărbați vs femei

Variabila	General		Bărbați		Femei		P
	Media	95% CI	Media	95% CI	Media	95% CI	
Aria foitei anterioare (cm²/m²)	3±,6	1,78-5,32	2,96±,55	1,78-4,85	3,17±,77	2,32-5,32	,254
Aria foitei posterioare (cm²/m²)	2,58±,77	1,01-4,40	2,55±,77	1,01-4,40	2,71±,78	1,16-4,28	,476
Lungimea foitei anterioare (cm/m²)	1,19±,16	,82-1,62	1,16±,15	,82-1,55	1,3±,15	1,09-1,62	,004
Lungimea foitei post (cm/m²)	,71±,17	,23-1,17	,7142±,17	,23-1,11	,71±,18	,49-1,17	,937
unghiul foitei post (°)	21,18±5,04	8,71-36,80	20,91±5,28	8,71-36,80	22,41±3,64	17,11-28,17	,317
Unghiul Aao-AP (°)	67,25±12,88	1,64-97,69	64,99±12,52	1,64-93,43	77,6±9,13	59,06-97,69	,001
Deplasarea inelului mitral	3,45±1,19	,80-6,62	3,43±1,22	,80-6,62	3,52±1,09	2,24-5,88	,806
Viteza deplasării inelului	19,8±6,36	7,97-40,90	19,56±6,02	7,97-37,02	20,9±7,87	13,90-40,90	,478
Fracția volumului de tenting	16,83±9,36	,00-44,74	16,5±9,23	,00-44,74	18,6±	6,43-42,06	,480
Fracția ariei inelului	2,61±1,42	,71-8,04	2,45±1,14	,71-6,08	3,37±10,24	,91-8,04	,026

CI, interval de confidență.

Datele sunt prezentate ca medie ± SD.

În mod interesant, asocierea infarctului de ventricul drept influențează geometria aparatului valvular mitral. Astfel, așa cum se poate observa în tabelul 6.25, în cazul asocierii infarctului de ventricul drept diametrele AP, AL-PM, circumferința inelului mitral și diametrul inelului mitral sunt mai mari decât în cazul pacienților fără infarct de ventricul drept. De asemenea, lungimea foiței anterioare, aria acesteia și volumul de tenting sunt mai mari în cazul pacienților care asociază infarct miocardic de ventricul drept.

Tabel 6.25. Diferențele parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral între pacienții cu și fără infarct miocardic de ventricul drept asociat

	Fără IM VD	IM VD	P	Diferența medie	95% Interval de confidență al diferenței	
					Inferior	Superior
Diametru A-P	1,56	1,72	,031	-0,17	-0,32	-0,02
Diametru AL-PM	1,80	2,01	,026	-0,21	-0,39	-0,03
Indice de sfericitate	0,44	0,49	,047	-0,04	-0,09	0,00
Unghi de nonplanaritate	76,34	83,79	,061	-7,45	-15,26	0,36
Circumferința inelului mitral	5,66	6,28	,014	-0,63	-1,12	-0,13
Arie inel 2D	4,46	4,99	,187	-0,53	-1,32	0,27
Arie inel 3D	4,61	5,16	,176	-0,55	-1,36	0,26
Volum tenting	1,45	2,04	,026	-0,59	-1,11	-0,08
Arie tenting	0,87	1,17	,011	-0,30	-0,53	-0,07
Înălțime tenting	4,55	5,86	,012	-1,31	-2,32	-0,30
Diametrul comisural	1,77	1,96	,032	-0,19	-0,37	-0,02
Aria anterioare foiței	2,90	3,48	,023	-0,58	-1,07	-0,08
Aria posteroare foiței	2,67	3,13	,173	-0,46	-1,13	0,21

Lungimea foitei anterioare	1,16	1,35	,004	-0,19	-0,32	-0,06
Lungimea foitei posterioare	0,74	0,85	,160	-0,11	-0,25	0,04
Unghiul foitei posterioare	20,70	24,76	,030	-4,06	-7,71	-0,41
Unghiul Aao-AP	66,33	77,05	,081	-10,73	-22,84	1,39

AP, diametru antero-posterior. AL-PM, diametru anterolateral-posteromedial.

Valorile sunt indexate la suprafața corporală.

Anatomia aparatului valvular mitral în funcție de prezența și severitatea regurgitării mitrale

Pentru a stabili diferențele geometriei aparatului valvular mitral în funcție de prezența și severitatea regurgitării mitrale (RM) ischemice am divizat pacienții în 3 grupuri: pacienți fără RM, pacienți cu RM ușoară și pacienți cu RM semnificativă (moderată sau severă).

Comparația între pacienții fără RM și cei cu RM ușoară este prezentată în tabelul 6.29. Se poate observa că între cele 2 categorii de pacienți nu există diferențe semnificative cu excepția unui volum de tenting semnificativ mai mare la pacienții cu RM ușoară, și un unghi al foitei posterioare de asemenea mai mare la același grup de pacienți. În rest nu am identificat diferențe semnificative statistic între cele 2 grupuri de pacienți în ceea ce privește dimensiunile inelului mitral, forma acestuia sau dimensiunile foitelor mitrale.

Tabel 6.29. Diferențele parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral între pacienții fără regurgitare mitrală și cei cu regurgitare mitrală ușoară.

	Fără RM	RM ușoară	P	Diferența medie	95% Interval de confidență al diferenței	
					Inferior	Superior
Diametru A-P	1,53	1,56	,464	-0,03	-0,12	0,06
Diametru AL-PM	1,71	1,80	,052	-0,09	-0,18	0,00

Indice de sfericitate	0,44	0,45	,642	-0,01	-0,03	0,02
Unghi de nonplanaritate	74,77	77,45	,274	-2,68	-7,51	2,16
Circumferința inelului mitral	5,44	5,64	,119	-0,21	-0,47	0,05
Arie inel 2D	4,25	4,37	,580	-0,11	-0,51	0,29
Arie inel 3D	4,40	4,52	,555	-0,12	-0,53	0,29
Volum tenting	1,17	1,46	,011	-0,29	-0,51	-0,07
Arie tenting	0,85	0,92	,388	-0,07	-0,23	0,09
Înălțime tenting	3,98	4,41	,119	-0,43	-0,98	0,11
Diametrul comisural	1,72	1,80	,172	-0,08	-0,19	0,03
Aria foitei anterioare	2,71	2,96	,062	-0,25	-0,51	0,01
Aria foitei posterioare	2,51	2,56	,759	-0,05	-0,39	0,28
Lungimea foitei anterioare	1,13	1,21	,037	-0,08	-0,15	0,00
Lungimea foitei posterioare	0,69	0,70	,783	-0,01	-0,09	0,07
Unghiul foitei posterioare	19,14	22,17	,011	-3,03	-5,34	-0,72
Unghiul Aao-AP	64,95	67,22	,492	-2,27	-8,85	4,30

RM, regurgitare mitrală, AP, diametru antero-posterior. AL-PM, diametru anterolateral-posteromedial.

Valorile sunt indexate la suprafața corporală.

Lucrurile stau diferit atunci când sunt comparate grupul de pacienți fără RM cu cei cu RM semnificativă. Așa cum se poate observa în tabelul 6.30, pacienții cu RM semnificativă au dimensiuni ale inelului mitral semnificativ mai mari (diametrul AP, diametrul AL-PM, circumferința inelului și ariile 2D și 3D ale acestuia). Interesant este faptul că diametrul comisural nu diferă între cele 2 grupuri de pacienți, mărirea inelului mitral făcându-se în sens antero-posterior. În plus, acești pacienți prezintă un volum de tenting mai mare și dimensiuni mai mari ale foitelor mitrale comparativ cu pacienții fără RM.

Tabel 6.30. Diferențele parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral între pacienții fără regurgitare mitrală și cei cu regurgitare mitrală semnificativă.

	Fără RM	RM semnificativă	P	Diferența medie	95% Interval de confidență al diferenței	
					Inferior	Superior
Diametru A-P	1,53	1,68	,026	-0,15	-0,29	-0,02
Diametru AL-PM	1,71	1,92	,015	-0,20	-0,36	-0,04
Indice de sfericitate	0,44	0,45	,774	-0,01	-0,04	0,03
Unghi de nonplanaritate	74,77	77,30	,416	-2,53	-8,76	3,70
Circumferința inelului mitral	5,44	6,04	,008	-0,60	-1,04	-0,17
Arie inel 2D	4,25	5,14	,011	-0,89	-1,56	-0,21
Arie inel 3D	4,40	5,30	,011	-0,90	-1,58	-0,22
Volum tenting	1,17	1,88	,002	-0,70	-1,12	-0,28
Arie tenting	0,85	1,05	,138	-0,20	-0,47	0,07
Înălțime tenting	3,98	5,39	,006	-1,41	-2,39	-0,43
Diametrul comisural	1,72	1,89	,051	-0,17	-0,33	0,00
Aria foitei anterioare	2,71	3,55	,001	-0,84	-1,32	-0,36
Aria foitei posterioare	2,51	2,99	,068	-0,48	-1,00	0,04
Lungimea foitei anterioare	1,13	1,27	,021	-0,14	-0,25	-0,02
Lungimea foitei posterioare	0,69	0,83	,025	-0,14	-0,26	-0,02
Unghiul foitei posterioare	19,14	21,91	,114	-2,77	-6,24	0,69
Unghiul Aao-AP	64,95	69,62	,199	-4,67	-11,91	2,57

RM, regurgitare mitrală, AP, diametru antero-posterior. AL-PM, diametru anterolateral-posteromedial.

Valorile sunt indexate la suprafața corporală.

3.3.2. Modificarea în timp a geometriei aparatului valvular mitral

După evaluarea ecocardiografică inițială de la internare, pacienții au fost reevaluați ecocardiografic la 6 luni, 1 an, 2 ani și respectiv 3 ani.

Geometria aparatului valvular mitral suferă modificări în timp, independent de prezența sau severitatea RM ischemice. Tabelul 6.31 prezintă modificările geometriei aparatului valvular mitral la 6 luni comparativ cu evaluarea ecografică inițială. Urmărind datele, se poate observa că la 6 luni, aria 3D a inelului mitral este semnificativ mai mică (8,67 vs 4,36 cm², p<0,05) comparativ cu evaluarea inițială, în timp ce aria 2D a inelului mitral rămâne constantă (8,44 vs 8,4 cm², p 0,916). Toate diametrele inelului mitral și circumferința inelului mitral rămân constante între cele 2 evaluări.

În mod interesant înălțimea inelului mitral este semnificativ mai mică la evaluarea de la 6 luni comparativ cu evaluarea inițială (0,37 vs 0,88 cm, p<0,05). Astfel, la 6 luni inelul mitral se aplatizează, și astfel se explică de ce aria 2D a inelului rămâne nemodificată, în timp ce aria 3D a acestuia devine relativ mai mică.

În ceea ce privește dimensiunilor foițelor mitrale, se poate observa că lungimea foiței mitrale anterioare este semnificativ mai mare, în timp ce aria acesteia rămâne constantă la evaluarea de la 6 luni. De asemenea, dimensiunile foiței mitrale posterioare și parametrii de tenting rămân constanți între cele 2 examinări.

Atunci când au fost scoși din analiza statistică pacienții cu RM semnificativă (moderată sau severă) s-a observat că aria 3D a inelului mitral este mai mică la 6 luni ($4,47 \pm 0,59$ cm² vs $8,85 \pm 1,21$ cm², p <0.005) dar înălțimea inelului rămâne constantă. De asemenea aria 2D și diametrele inelului mitral rămân constante. Nu am identificat diferențe semnificative statistice nici între dimensiunile foitelor mitrale.

Analiza a parametrilor 2D de geometrie a aparatului valvular mitral nu a pus în evidență modificări semnificative statistic între evaluarea ecografică inițială și cea de la 6 luni. Cu alte cuvinte, parametrii de ecocardiografie 2D nu sunt îndeajuns de sensibili pentru a identifica modificări subtile ale geometriei aparatului valvular mitral.

Tabel 6.31. Analiza comparativă a parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral între evaluarea ecocardiografică inițială, și cea de la 6 luni.

	T0	T6	Diferența medie	P	95% Interval de confidență al diferenței	
					Inferior	Superior
Diametru AP	2,96	2,98	0,10	,837	-0,23	0,19
Diametru AL-PM	3,48	3,40	0,10	,425	-0,12	0,28
Indice sfericitate	1	1	0	1	-	-
Unghi de nonplanaritate	148,20	147,88	0,18	,902	-5,00	5,64
Circumferința inel mitral	10,88	10,88	0,38	1,000	-0,38	0,38
Arie inel 2D	8,44	8,40	0,30	,916	-0,74	0,82
Arie inel 3D	8,67	4,36	0,07	,000	3,68	4,93
Înălțime inel mitral	0,88	0,37	0,17	,000	0,35	0,66
Volum tenting	2,80	2,72	0,15	,647	-0,28	0,44
Arie tenting	1,74	1,70	0,41	,770	-0,26	0,35
Înălțime tenting	9,04	8,56	0,12	,252	-0,36	1,32
Diametru comisural	3,36	3,32	0,28	,746	-0,21	0,29
Aria foitei anterioare	5,92	6,04	0,29	,677	-0,71	0,47
Aria foitei posterioare	4,96	4,72	0,12	,417	-0,36	0,84
Lungimea foitei anterioare	2,22	2,57	0,09	,008	-0,60	-0,10

Lungimea foitei posterioare	1,22	1,22	2,59	1	-0,18	0,18
Unghiul foitei posterioare	42,64	48,00	6,40	,050	-10,71	-0,01
Unghiul Aao-AP	128,88	132,48	3,9	,579	-16,80	9,60

T0, evaluarea inițială. T6, evaluarea de la 6 luni. AP, diametru antero-posterior. AL-PM, diametru anterolateral-posteromedial.

În continuare, comparația între evaluarea ecocardiografică inițială și cea de la 6 luni aduce informații interesante referitoare la remodelarea în timp a aparatului valvular mitral. Așa cum se poate observa în tabelul 6.32, înălțimea inelului mitral devine mai mică la 3 ani comparativ cu evaluarea ecografică inițială (0.69 ± 0.16 vs 0.88 ± 0.33 , $p < 0.05$), dar în rest diametrele, circumferința și aria inelului mitral rămân constante. În același timp, aria și înălțimea de tenting devin mai mici după 3 ani de urmărire (1.88 ± 0.6 vs 1.57 ± 0.5 și respectiv 9.06 ± 2.6 vs 7.84 ± 2.61 , $p < 0.05$ pentru ambele). Aria foitei posterioare și lungimea acesteia devin mai mici, în timp ce lungimea foitei anterioare devine mai mare la evaluarea de la 3 ani.

Tabel 6.32. Analiza comparativă a parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral între evaluarea ecocardiografică inițială, și cea de la 3 ani.

Parametrul geometric	Inițial	La 3 ani	Diferența medie	p
Inel				
Diametrul AP (cm)	3.13 ± 0.34	3.06 ± 0.44	0.06 ± 0.44	0.58
Diametrul AL-PM (cm)	3.65 ± 0.6	3.68 ± 0.4	0.03 ± 0.59	0.813
Circumferința inelului (cm)	11.35 ± 1.1	11.31 ± 1.2	0.04 ± 0.93	0.859
Index de sfericitate	1	0.84 ± 0.09	0.16 ± 0.09	<0.05
Unghi de non-planaritate (°)	146.82 ± 11	154.71 ± 12	7.88 ± 14.44	<0.05
Aria 2D a inelului (cm²)	9.29 ± 1.76	9.22 ± 2	0.07 ± 1.48	0.841
Aria 3D a inelului (cm²)	9.59 ± 1.84	9.5 ± 2	0.09 ± 1.58	0.814
Annulus height (cm)	0.88 ± 0.33	0.69 ± 0.16	0.19 ± 0.33	<0.05
Foite mitrale				

Volum de tenting (cm³)	3.12±1.4	2.7±1.1	0.4±0.96	0.104
Aria de tenting (cm²)	1.88±0.6	1.57±0.5	0.3±0.47	<0.05
Înălțimea de tenting (mm)	9.06±2.6	7.84±2.61	1.21±1.97	<0.05
Diametrul comisural (cm)	3.53±0.51	3.63±0.42	0.1±0.61	0.499
Aria foitei anterioare (cm²)	5.82±1.13	6.29±1.37	0.47±1.69	0.273
Aria foitei posterioare (cm²)	5.65±1.58	4.88±1.65	0.76±1.19	<0.05
Lungimea foitei anterioare (cm)	2.18±0.39	2.4±0.32	0.23±0.42	<0.05
Lungimea foitei posterioare (cm)	1.53±0.51	1.27±0.33	0.25±0.43	<0.05
Unghiul foitei posterioare (°)	39.53±8.53	39.3±7.27	0.25±0.43	0.922
Unghiul Aao-AP (°)	127.24±15.48	133.89±15.83	6.66±15.70	0.099
Parametri dinamici				
Deplasarea inelului (mm)	6.59±1.84	7.59±2.15	1±1.8	<0.05
Fracția volumului de tenting (%)	38.06±19.98	33.85±18.29	4.21±23.55	0.486
Fracția ariei inelului (%)	4±1.67	5.3±2.03	1.3±2.4	0.052

AP, diametru antero-posterior. AL-PM, diametru anterolateral-posteromedial. Tradus după S. Onciul et al.[11]

În figura 6.6 se observă modificarea în timp a ariei inelului mitral și a înălțimii acestuia. După cum se poate vedea, înălțimea inelului mitral scade până la 6 luni, ulterior crește până la 3 ani, dar nu ajunge la valoarea inițială. Urmărind dinamica înălțimii inelului mitral, și aria 3D a acestuia suferă modificări în timp, respectiv devine mai mică la 6 luni (probabil secundar scăderii înălțimii inelului), ulterior crește în dimensiuni la 3 ani. Totuși diferența dintre valoarea

inițială a ariei 3D a inelului mitral și cea finală, de la 3 ani nu este semnificativă statistic. Practic, asistăm la o remodelare în 2 timpi a inelului mitral, cu o aplatizare abruptă în primele 6 luni, care ulterior se ameliorează cu timpul dar nu total.

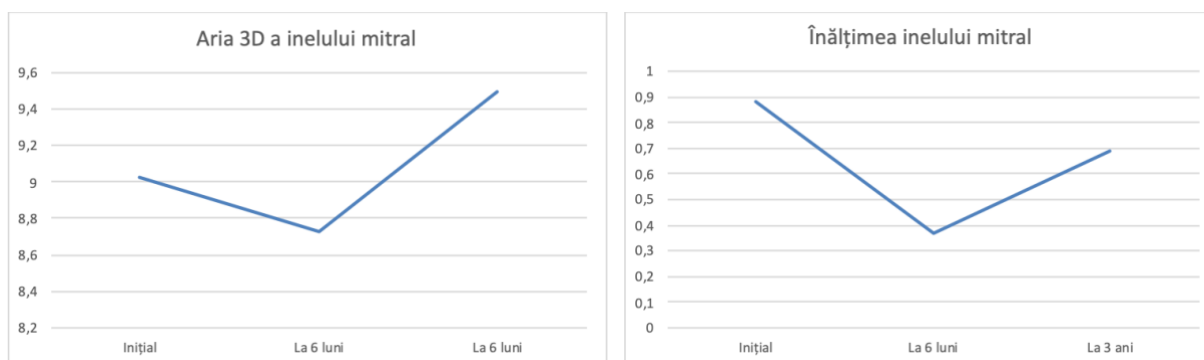


Figura 6.6. Modificarea în timp a geometriei inelului mitral. Se observă o remodelare în 2 timpi, inițial cu o aplatizare abruptă a inelului la 6 luni, cu creșterea ulterioară a înălțimii până la 3 ani, dar fără a reveni la valoarea inițială. Aria 3D a inelului mitral urmărește aceeași curbă, cu o scădere inițială la 6 luni, cu creștere ulterioară a dimensiunilor.

În **figura 6.7** se poate observa modificarea în timp a geometriei foștelor mitrale. Foița mitrală posterioară își reduce dimensiunile în primele 6 luni, pentru ca apoi să crească în dimensiuni dar fără a ajunge la valorile inițiale. În același timp, foia mitrală anterioară își crește constant dimensiunile. Volumul de tenting este relativ staționar din punct de vedere al dimensiunilor în primele 6 luni, dar apoi crește până la evaluarea de la 3 ani. Astfel, putem concluziona, că foștele mitrale se adaptează în mod constant. Deși foia posterioară își scade dimensiunile, aria foștei mitrale se mărește, astfel încât, deși volumul de tenting crește, acest fapt nu rezultă într-o regurgitare mitrală semnificativă.

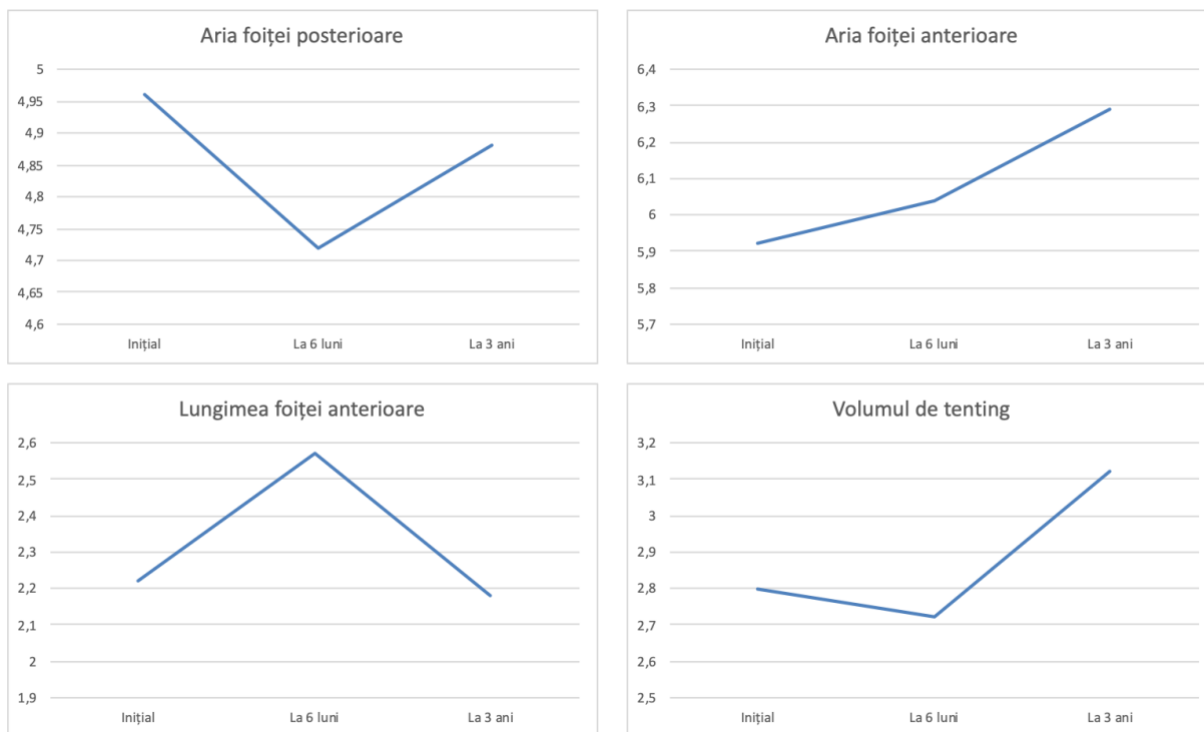


Figura 6.7. Modificarea în timp a geometriei foitelor mitrale. Foița mitrală anterioară își crește constant suprafața, astfel încât, deși volumul de tenting crește acest fapt nu rezultă în apariția regurgitării mitrale semnificative.

3.3.3. Influența relativă a atriului respectiv a ventriculului stâng asupra morfologiei inelului mitral

Acest subcapitol își propune să sintetizeze datele prezentate în cele 3 subcapitole anterioare, sumarizând doar acele corelații semnificative statistic între parametrii de geometrie a aparatului valvular mitral pe de o parte, și dimensiunile atriului și respectiv ventriculului stâng pe de altă parte pentru a identifica influența relativă a atriului respectiv a ventriculului asupra parametrilor de geometrie a aparatului valvular mitral.

În tabelul 6.45 se observă relația dintre dimensiunile inelului mitral (cu excepția înălțimii inelului mitral) și volumele atriale stângi măsurate prin ecografie 3D, în special volumul minim

atrial. Pe de altă parte, remarcăm faptul că dimensiunile inelului mitral nu se coreleză cu volumul ventriculului stâng.

Tabel 6.45 Corelațiile semnificative dintre geometria inelului mitral și dimensiunile atriului și respectiv ventriculului stâng

		Volum maxim AS 3D	Volum minim AS 3D	VTSVS 3D (ml)
Diametru AP	R	,504	,481	,181
	P	,007	,010	,518
Diametru AL-PM	R	,376	,399	,453
	P	,053	,035	,090
Circumferința inel	R	,493	,526	,365
	P	,009	,004	,180
Arie inel 3D	R	,436	,460	,444
	P	,023	,014	,097

r, coeficient de corelație Pearson

În ceea ce privește parametrii de remodelare a foștelor mitrale se poate observa în tabelul 6.46 că tentingul mitral și dimensiunile foștei posterioare se corelează atât cu volumele atriale stângi, cât și cu volumul telesistolic al VS. Totuși corelația cea mai strânsă se observă cu volumul telesistolic al ventriculului stâng.

Tabel 6.46. Corelațiile semnificative dintre geometria foștelor mitrale și dimensiunile atriului și respectiv atriului stâng.

		Volum maxim AS 3D	Volum minim AS 3D	VTDVS 3D (ml)
Volum tenting	R	,517	,572	,611
	P	,006	,001	,016
Arie tenting	R	,527	,565	,565
	P	,005	,002	,028
Înălțime tenting	R	,438	,509	,621
	P	,022	,006	,013
Aria foștei posterioare	R	,514	,543	,560
	P	,006	,003	,030
Lungimea foștei posterioare	R	,503	,519	,601
	P	,007	,005	,018

r, coeficient de corelație Pearson

Rezumând, în contextul infarctului miocardic acut, remodelarea inelului mitral (cu excepția înălțimii inelului mitral) se află în strânsă legătură cu remodelarea atrială stângă, în timp ce remodelarea foițelor mitrale se află în strânsă relație cu remodelarea ventriculului stâng. Remarcăm faptul că remodelarea aparatului valvular mitral se află în strânsă corelație cu dimensiunile ventriculului și respectiv atriului stâng, dar nu cu funcția sistolică a acestora.

Totuși, applatizarea inelului mitral, exprimată prin scăderea înălțimii inelului mitral nu se corelează cu nici cu parametrii de remodelare atrială stângă nici cu cei de remodelare ventriculară stângă.

4. Discuții

Prin intermediul cercetării noastre am demonstrat fezabilitatea unor tehnici avansate de ecocardiografie transtoracică pentru descrierea remodelării cantitative a aparatului valvular mitral și a structurilor interconectate, respectiv atriul și ventriculul stâng la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Studiul nostru nu și-a propus să fie unul de prognostic, ci unul de descriere anatomică prin intermediul unor tehnici imagistice non-invazive. Din acest punct de vedere, analiza noastră poate fi localizată la limita dintre domeniile cercetării clinice și a celei fundamentale. Totuși, rezultatele noastre aduc în prim plan parametrii de ecografie transtoracică și procese morfopatologice care au potențialul de a deveni biomarkeri de prognostic pentru această populație, desigur după verificarea lor în acest scop prin studii clinice prospective.

Evaluarea cantitativă a aparatului valvular mitral în contextul infarctului miocardic acut

Evaluările cantitative ale aparatului valvular mitral s-au efectuat sistematizat, în 3 momente cheie, respectiv cu ocazia internării index, după 6 luni, și după 3 ani. Comparând și corelând parametrii de geometrie mitrală între cele 3 examinări la aceiași pacienți, am observat că o serie de parametri rămân constanți, în timp ce alții se modifică. Aceștia din urmă, chiar dacă se modifică, păstrează o corelație semnificativă cu valorile inițiale, ceea ce demonstrează reproductibilitatea tehnicii de ecocardiografie tridimensională pentru această indicație.

Ca primă etapă a analizei statistice, am demonstrat că ambele metode de indexare a parametrilor geometrici mitrali, la suprafața corporală și respectiv la înălțimea pacienților sunt corecte și eficiente. Metoda optimă de indexare a structurilor cardiace este încă în curs de dezbateri în literatură, unele studii arătând spre exemplu, că cea mai corectă tehnică de indexare

a masei ventriculului stâng este raportarea la un parametru alometric, respectiv înălțimea^{2.7} la pacienții obezi și supraponderali.[14] Am considerat că stabilirea relației optime cu parametrii antropometrici este esențială pentru efectuarea unei analize statistice corecte, și în consecință în întreaga analiză statistică a lucrării am utilizat valorile parametrilor de geometrie mitrală indexate la suprafața corporală.

Tot legat de variabilele demografice, am constatat că femeile cu infarct miocardic acut prezintă o conformație diferită a valvei mitrale comparativ cu bărbații, respectiv un diametru antero-posterior al inelului mitral și o lungime a foței mitrale anterioare mai mari comparativ cu bărbații. În literatură, există un studiu publicat de echipa de la Padova, care raportează valorile normale ale parametrilor de geometrie mitrală diferențiat la femei și respectiv bărbați, utilizând aceeași metodă de măsurare ca cea din studiul nostru.[15] În lucrarea lor, nu există diferențe în ceea ce privește diametrul AP între bărbați și femei atunci când se efectuează indexarea raportarea la suprafața corporală, iar în ceea ce privește lungimea foței anterioare, nu sunt raportate valorile indexate la suprafața corporală (între valorile neindexate ale lungimii foței anterioare autorii nu raportează o diferență semnificativă statistic). În acest context, sugerez că dimensiunile mai mari ale diametrului AP și a foței anterioare pe care le-am identificat la femei comparativ cu bărbații sunt caracteristice populației cu infarct miocardic acut pe care am studiat-o, și diferă de raportările la indivizii sănătoși. Astfel, aceasta ar fi una din primele caracteristici ale geometriei mitrale modificate în contextul infarctului miocardic acut identificate de către noi. Creșterea dimensiunilor inelului mitral în direcția antero-posterioară în contextul infarctului miocardic acut este ușor de înțeles, deoarece zona posterioară a inelului mitral este cea mai *slabă* din punct de vedere histologic. Totuși nu avem o explicație clară pentru care această mărire a diametrului AP este mai importantă la femei decât la bărbați.

În ceea ce privește localizarea infarctului miocardic, nu am identificat diferențe semnificative statistic ale geometriei aparatului valvular mitral între infarctele miocardice anterioare și cele non-anterioare (inferior, posterior, lateral). Ne-am fi așteptat ca infarctele cu diferite localizări și implicit dimensiuni, să aibă un impact diferit asupra geometriei aparatului valvular mitral, ținând cont de faptul că infarctele anterioare rezultă într-o remodelare geometrică mai importantă și o disfuncție sistolică mai severă a ventriculului stâng comparativ cu infarctele inferioare. Cu toate acestea, faptul că nu am identificat diferențe în ceea ce privește remodelarea geometrică între diferitele localizări ale infarctului, sugerează că acest proces nu depinde de remodelarea morfologică sau de severitatea disfuncției sistolice a ventriculului stâng. Așa cum ne-a arătat analiza ulterioară, remodelarea aparatului valvular mitral se corelează mai degrabă cu geometria atriului stâng și nu cu cea a ventriculului stâng.

Interesantă este relația pe care am identificat-o între geometria mitrală și prezența infarctului de ventricul drept. Astfel, în cazul pacienților cu infarct de ventricul drept asociat, dimensiunile inelului mitral sunt mai mari, și de asemenea volumul de tenting este mai mare comparativ cu pacienții fără infarct miocardic de ventricul drept. Această asociere confirmă încă o dată importanța interdependenței ventriculare, și demonstrează încă o dată necesitatea unui cord drept competent pentru buna funcționare a cordului stâng.[16]

Deși asocierea insuficienței mitrale ușoare reprezintă un element de prognostic negativ la pacienții cu STEMI, totuși anatomia aparatului mitral nu este modificată semnificativ la pacienții cu regurgitare mitrală ușoară comparativ cu pacienții fără regurgitare mitrală. În schimb, la pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă, geometria aparatului valvular mitral este important modificată, respectiv dimensiunile inelului mitral sunt mai mari, ariile foițelor mitrale și tentingul sunt mai mari decât la pacienții fără regurgitare mitrală. Astfel, considerăm că pentru apariția regurgitării mitrale semnificative este necesar ca circumferința și aria inelului

mitral să atingă o valoare prag. Creșterea circumferinței și implicit a ariei inelului mitral la pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă se face prin creșterea diametrului antero-posterior și nu a celui comisural. Așa cum am menționat zona posterioară a inelului mitral este cea mai slab întărită și astfel cea mai predispusă pentru dilatație.

Am arătat că dimensiunile inelului mitral sunt în strânsă legătură cu volumele atriale, și în special cu volumul minim atrial măsurat prin ecografie 3D, dar nu cu volumele ventriculare stângi. Aceste rezultate aruncă o lumină diferită asupra fiziopatologiei regurgitării mitrale secundare a cărei paradigmă afirma că regurgitarea mitrală secundară este o boală a ventriculului stâng, respectiv este cauzată de creșterea forțelor de tracțiune mitrală, în contextul unui ventricul stâng hipokinetic și/sau dilatat. Conceptul de *regurgitare mitrală funcțională atrială* devine din ce în ce mai bine documentat în special în contextul insuficienței cardiace cu funcție sistolică conservată, un sindrom clinic în care regurgitarea mitrală funcțională evident nu apare secundar unei disfuncții sistolice sau dilatații a ventriculului stâng. Studii recente au identificat existența unei miopatii atriale ce contribuie la apariția regurgitării mitrale funcționale în contextul insuficienței cardiace cu funcție sistolică conservată.[17] În situația specială a infarctului miocardic acut, miopia atrială apare secundar pe de o parte secundar hemodinamicii abrupt modificate, și pe de altă parte posibil injuriei ischemice acute a miocardului atrial. Cercetarea noastră a identificat și descris miopia atrială în contextul infarctului acut, exprimată ecocardiografic prin creșterea tuturor volumelor scăderea tuturor fracțiilor de golire atriale stângi măsurate prin ecocardiografie 3D la pacienții cu infarct comparativ cu voluntarii sănătoși.

Pe de altă parte remodelarea foițelor mitrale se află în strânsă legătură atât cu volumele atriale și cele ventriculare, observându-se totuși o corelație mai strânsă cu volumul telesistolic al ventriculului stâng. Astfel, cu cât volumele ventriculare sunt mai mari cu atât tentingul mitral este mai sever și aria foiței posterioare este mai mare. Astfel, confirmăm contribuția dilatației

ventriculare stângi la apariția regurgitării mitrale, prin creșterea forțelor de tracțiune mitrală. Dar în același timp, dilatația ventriculară stângă nu acționează asupra inelului mitral, geometria acestuia din urmă aflându-se în strânsă relație cu dimensiunile atriale.

Luând în considerare cele afirmate mai sus am putea diviza aparatul valvular mitral în 2 subunități separate, după cum urmează: inelul mitral – ale cărui dimensiuni se corelează cu dimensiunile atriului stâng, și foițele mitrale – ale căror grad de remodelare se corelează cu dimensiunile ventriculului stâng. Este nevoie de studii suplimentare care să arate care este aportul relativ a fiecăreia dintre cele două cavități stângi în apariția regurgitării mitrale funcționale semnificative prin modificarea geometriei inelului și respectiv a foițelor mitrale.

Reținem faptul că geometria aparatului valvular mitral nu se corelează cu parametrii de funcție ai atriului respectiv ai ventriculului stâng. Cu alte cuvinte, sugerăm că disfuncția sistolică per se nu poate conduce la apariția regurgitării mitrale semnificative în absența remodelării structurale ale ventriculului, respectiv atriului stâng.

Modificarea dinamică în timp a geometriei aparatului valvular mitral la distanță de infarctul miocardic acut

Evaluarea prin ecocardiografie 3D a permis identificarea unui proces de adaptare în timp a aparatului valvular mitral ca răspuns la hemodinamica creată de infarctul miocardic acut. Prin intermediul cercetării de față am reușit să demonstrăm că aparatul valvular mitral nu este o structură inertă, ci se adaptează în mod activ, modificându-și dimensiunile diverselor componente în efortul de a preveni apariția regurgitării mitrale.

În ceea ce privește anatomia inelului mitral, acesta se aplatizează abrupt în primele 6 luni, ulterior înălțimea lui tinde să crească, însă la 3 ani de urmărire nu ajunge la valoarea inițială. Diametrele, circumferința și aria 2D a inelului mitral rămân constante în timp. Practic, am

demonstrat o remodelare în 2 timpi a inelului mitral, cu o aplatizare bruscă în primele 6 luni, ulterior cu tendința de a reveni la valorile inițiale, însă fără a le atinge, această aplatizare producându-se fără a fi modificată aria inelului mitral. Nu am identificat o relație între dimensiunile și funcția inițiale ale ventriculului sau atriului stâng și înălțimea inelului mitral după 3 ani de urmărire. Cu alte cuvinte, aplatizarea inelului mitral este un fenomen de sine stătător, independent de remodelarea morfologică sau funcțională inițială atrială sau ventriculară, și de asemenea independent de presiunile inițiale de umplere ventriculară sau de prezența sau absența regurgitării mitrale semnificative.

Foițele mitrale suferă și ele un proces de remodelare adaptativă în timp după infarctul miocardic acut. Astfel foița anterioară își crește în mod constant suprafața, în timp ce dimensiunile foiței posterioare tind să scadă. Creșterea adaptativă a dimensiunilor foiței mitrale anterioare este un mecanism de protecție împotriva apariției regurgitării mitrale, în ciuda faptului că volumul de tenting crește progresiv în timp. Chaput et al. au demonstrat că dimensiunile foițelor mitrale își cresc dimensiunile ca răspuns la fenomenul de *tethering cronic* la pacienții cu hipokinezie a peretelui inferior și cardiomiopatie dilatativă.[13] La unii dintre pacienți, o arie a foițelor mitrale prea mică raportat la necesitățile cerute de tethering rezultă în insuficiență mitrală semnificativă (un raport între aria foițelor mitrale și aria de închidere <1.7 s-a asociat cu regurgitare mitrală semnificativă).

Cu cât volumul atrial stâng inițial este mai mare, cu atât tentingul mitral la 3 ani este mai sever. Cu toate acestea, nu am identificat o relație între dimensiunile și funcția inițiale ale ventriculului stâng sau ale atriului stâng și dimensiunile foiței mitrale anterioare. Astfel, probabil că stimulul pentru creșterea în dimensiuni a foiței mitrale nu este dat de dilatația ventriculară sau atrială stângă, și în nici un caz de funcția cavitaților stângi. La fel ca aplatizarea

inelului mitral, creșterea dimensiunilor foitei mitrale anterioare este un fenomen de sine stătător, fără legătură cu geometria sau funcția cavităților stângi.

Toate modificările descrise la nivelul geometriei aparatului valvular mitral nu au putut fi puse în evidență prin utilizarea parametrilor de ecocardiografie 2D. Acest fapt demonstrează superioritatea ecografiei 3D în decelarea unor modificări morfologice de detaliu.

Rolul ecografiei 3D în descrierea remodelării precoce post-infarct a atrului stâng

Principalele noastre rezultate pot fi rezumate astfel: 1. Remodelarea atrului stâng în faza precoce post-infarct se caracterizează printr-o mărire mai importantă a volumului minim atrial comparativ cu cel maxim. 2. Atriul stâng compensează presiunile crescute de umplere ventriculare prin creșterea funcției de pompă activă în scopul conservării volumului bătaie. 3. Volumul minim atrial se corelează cu parametrii de dimensiune a infarctului, în timp ce volumul maxim atrial nu se corelează cu acești parametri. 4. Parametrii de funcție atrială prezic remodelarea pe termen lung post-infarct a ventriculului stâng.

O posibilă explicație pentru creșterea mai importantă a volumului minim atrial este propus de Lønborg et al. care sugerează că volumul maximal atrial exprimă în principal afecțiuni cardiovasculare cronice preexistente, precum factorii de risc cardiovascular sau disfuncția diastolică, în timp ce volumul minim atrial reflectă atât afecțiuni preexistente cât și disfuncția sistolică acută în contextul infarctului miocardic acut. [18]

În timpul sistolei ventriculare, planul atrioventricular se deplasează către apex, un process ce contribuie la creșterea volumului maxim atrial în acest moment al ciclului cardiac. În contextul infarctului miocardic acut, excursia redusă a planului atrioventricular către apex poate explica creșterea relativă mai importantă a volumului maxim atrial comparativ cu cel minim.

În orice caz, creșterea relativă mai importantă a volumului minim atrial în contextual infarctului miocardic acut poate explica valoarea prognostică crescută a acestui parametru demonstrate în studiile prospective.[19][18]

În mod interesant, nu am identificat nicio diferență semnificativă între volumele și funcția atrială stângă între pacienții cu infarct în teritoriul arterei interventriculare anterioare și cei cu infarct în teritoriul arterei coronare drepte sau circumflexe, desi un studiu anterior a arătat că ischemia indusă în teritoriul arterei interventriculare anterioare se asociază cu o creștere a funcției de pompă atrială, în timp ce ischemia în teritoriul arterei circumflexe, se asociază cu ischemie atrială și astfel, imposibilitatea atriului de a răspunde prin creșterea funcției de pompă. [20] Rezultatele noastre pot fi influențate de numărul mic de pacienți incluși în grupul cu infarct de arteră circumflexă.

Studiile invazive timpurii din anii 70 au descris creșterea funcției de pompă atrială pentru a menține debitul cardiac în contextul infarctului miocardic acut. [21] În mod similar, a fost demonstrată o creștere a contractilității atriului drept, acest devenind și mai distensibil într-un model animal de hipertensiune pulmonară cronică indusă, un răspuns compensator care pare să joace un rol important în întârzierea deteriorării clinice în hipertensiunea pulmonară. [22] Modificări similar au fost descrise asociat procesului de îmbătrânire [23], sau în stadiile inițiale ale disfuncției sistolice. [24]

Afectarea relativ mai importantă a fracției de golire pasivă în contextual infarctului miocardic acut poate fi explicate prin strânsa interdependență între parametrii de funcție atrială și proprietățile diastolice ale ventriculului stâng. [25] [26] În prima parte a distolei, reful elastic al ventriculului stâng deplasează planul atrioventricular către atriul stâng, un proces ce

contribuie la golirea pasivă a atriului stâng. Dar relaxarea precoce a ventriculului stâng este un process activ, ce necesită cantități mari de energie, și, în consecință, disfuncția relaxării apare mai precoce în decursul cascade ischemice. Relaxarea precoce anormală în contextul infarctului miocardic acut rezultă într-o alterare relativ mai important a fracției de golire pasivă a atriului stâng. Ultima parte a diastolei este mai puțin dependent de ventriculul stâng, în acest moment, contracția atrială fiind principalul contributor al umplerii ventriculare. Deci, atriul stâng este capabil de a-și crește funcția active în scopul de a menține un volum de golire constant – un mechanism adaptativ ce nu ar putea opera în absența ritmului sinusal.

Este foarte important să subliniem faptul că mecanismele descrise de remodelare funcțională atrială caracterizează faza precoce post-infarct. Totuși, având în vedere faptul că mecanismul Franck-Starling a fost descris și în cazul atriului stâng[27], presupunem că o creștere adaptativă a volumului active atrial stâng ar fi posibilă doar până la un anumit punct, după care orice creștere a volumului atriului stâng va rezulta într-o contractilitate scăzută a atriului stâng.

În mod interesant, în studiul nostru, parametrii de funcție ai atriului stâng s-au corelat mai puternic cu raportul E/e comparativ cu valorile maxime ale troponinei serice, ceea ce indică faptul că remodelarea precoce a atriului stâng în contextul infarctului acut este în strânsă legătură cu disfuncția diastolică, independent de dimensiunile infarctului.

Pentru a decela rolul prognostic al parametrilor de remodelare atrială pentru predicția remodelării ventriculare stângi, am definit remodelarea ventricularea stângă drept o creștere cu >20% la 12 luni comparativ cu evaluarea inițială a volumului telediastolic al VS măsurat prin ecografie 3D. Dintre toți parametrii atriali stângi obținuți prin ecografie 3D, parametrii

funcționali au dovedit cea mai bună valoare predictivă, și în special funcția de golire active a atriului stâng. Acest rezultat este în concordanță cu studiile de rezonanță magnetică cardiac și de tomografie publicate în literatură. [18] [28] Totuși, evaluarea funcției atriale stângi prin ecografie 3D este mai ușoară, mai disponibilă și mai ieftină ce ajută la stratificarea riscului pacienților cu infarct miocardic acut.

Limitele cercetării

Studiul nostru și-a propus să evalueze relația dintre parametrii de remodelare geometrică și funcțională a aparatului valvular mitral și respectiv a atriului stâng cu localizarea și cu dimensiunile infarctului miocardic acut. Am realizat această corelație utilizând un marker surogat al dimensiunilor infarctului, respectiv nivelurile serice maxime ale enzimei de necroză miocardică CKMB, care s-a dovedit a se corela puternic cu dimensiunea infarctului în studii anterioare. Într-adevăr, considerăm că această analiză ar fi mai robustă dacă corelația s-ar face cu un parametru obiectiv de cuantificare a cicatricii miocardice post-infarct, respectiv procentul de captare tardivă Gadolinium evaluat prin rezonanță magnetică cardiovasculară.

Cercetarea noastră a inclus o populație de pacienți bine definită ca diagnostic și tratament, respectiv pacienți cu un prim infarct miocardic acut, tratat prin angioplastie primară în primele 12 ore de la debut. Motivul pentru care am selectat această populație specifică a fost acela de a caracteriza remodelarea aparatului valvular mitral fără a fi contaminați de posibile influențe ale duratei bolii cardiace ischemice asupra remodelării structurilor cardiace. De aceea, modificările geometrice și funcționale descrise de noi în contextul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST nu pot fi extrapolate populației de pacienți cu boală cardiacă ischemică cronică, sau pacienților cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST.

Numărul de pacienți pentru care a fost disponibilă evaluarea ecocardiografică 3D a ventriculului stâng la 3 ani, a fost relativ scăzut pentru a putea pune în evidență modificările de geometrie a ventriculului stâng, prin niște parametrii ecografici cu o dinamică relativ scăzută. Totuși, chiar și așa, dispersia mecanică, s-a dovedit un parametru ecografic sensibil, care s-a modificat cel mai mult dintre toți parametrii de ecografie 2D și 3D.

De asemenea, cohorta analizată suferă printr-o includere a unui număr mai mare de bărbați față de femei, și prin faptul că pacienții incluși au suferit infarct necompliate fără șoc cardiogen, și un număr mic de pacienți cu prezentare în clasa Killip 3 și 4. Astfel, extrapolarea rezultatelor obținute trebuie făcută cu precauție la aceste categorii de pacienți.

Perspective

Lucrarea de față oferă o serie de parametrii ecocardiografici descriptivi ai remodelării aparatului valvular mitral, ai ventriculului și atriului stâng la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST. Cercetările viitoare ar trebui să stabilească valoarea prognostică a acestor parametrii atât pentru predicția evenimentelor cardiovasculare majore cât și pentru evoluția regurgitării mitrale la acest grup populațional. De asemenea, prin intermediul studiilor viitoare va trebui să se verifice dacă rezultate obținute se aplică și în cazul altor subcategorii de pacienți cu boală cardiacă ischemică.

Cercetarea noastră a implicat doar tehnici avansate de ecocardiografie, fără a utiliza alte tehnici imagistice cardiovasculare. Totuși conceptul de bază al imagisticii cardiovasculare în prezent pune pe prim plan imagistica multimodală. Astfel, tehnici precum rezonanța magnetică cardiovasculară sau tomografia computerizată sunt din ce în ce mai răspândite și oferă informații valoroase atât morfologice cât și funcționale. Considerăm că aprecierea remodelării în timp a

aparaturii valvulare mitrale după infarctul miocardic acut, în special prin rezonanță magnetică cardiovasculară ar aduce detalii suplimentare, dat fiind rezoluția spațială și temporală a acestei tehnici și de aceea, propunem această temă de cercetare pentru studiile viitoare.

Demonstrarea fezabilității cuantificării anatomiei aparatului valvular mitral prin ecocardiografie 3D lansează noi provocări în identificarea rolului parametrilor derivați din această tehnică în stabilirea momentului operator optim, dar și a tipului de reconstrucție chirurgicală a valvei mitrale pentru fiecare pacient în parte.

Achizițiile datelor de ecocardiografie s-a efectuat cu un ecograf ce aparține unui singur vendor, aceasta fiind tehnologia disponibilă în clinică la momentul efectuării cercetării. Între timp, și ceilalți mari vendori existenți pe piață au dezvoltat tehnici similare pentru cuantificarea aparatului valvular mitral. Rămâne de văzut, dacă tehnicile omoloage pot demonstra aceiași fezabilitate, și dacă rezultatele noastre vor fi reproductibile inter-vendor.

5. Contribuții personale. Concluzii

Cercetarea de față și-a propus pe de o parte să evalueze fezabilitatea tehnicilor avansate de ecocardiografie pentru urmărirea pe termen lung a pacienților cu infarct miocardic acut și pe de altă parte descrierea remodelării în timp a structurilor cordului stâng utilizând aceste tehnici imagistice speciale. Astfel, am evaluat un lot de pacienți cu infarct miocardic acut prin tehnici de ecocardiografie convențională și pe de altă parte prin tehnici avansate de ecografie 2D și speckle tracking 2D și 3D.

Unul din punctele forte ale cercetării noastre constă în utilizarea unei tehnici ecografice inovatoare pentru caracterizarea remodelării morfo-funcționale a fiecăreia dintre structurile anatomice examinate, respectiv:

- Pentru evaluarea remodelării atriului stâng am utilizat un soft dedicat de prelucrare offline automată a achizițiilor 3D ale atriului stâng (4D LA Analysis; Tomtec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany)
- Pentru evaluarea remodelării aparatului valvular mitral am utilizat un soft dedicat de prelucrare offline automată a achizițiilor 3D ale valvei mitrale (4D-MV Assessment version 2.3; TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany)
- Pentru evaluarea remodelării ventriculare stângi am analizat pe lângă parametrii ecografici convenționali, un parametru derivat din ecografia 2D speckle tracking respectiv deformarea miocardică a ventriculului stâng.

Valoarea cercetării de față este crescută prin urmărirea pe termen foarte lung a pacienților cu infarct miocardic acut, respectiv până la 3 ani de la evenimentul index, în condițiile în care majoritatea studiilor de urmărire ecocardiografică a remodelării cardiace se desfășoară pe o durată de 6 luni – 1 an.

Astfel, ne-am propus să identificăm modificări subtile ale geometriei și funcției atriului și ventriculului stâng precum și a aparatului valvular mitral de-a lungul unei perioade lungi de urmărire.

Printre complicațiile care pot apărea în evoluția pe termen lung a supraviețuitorilor infarctului miocardic acut se numără disfuncția sistolică, aritmiile cardiace, regurgitarea mitrală secundară. Aceste complicații necesită un diagnostic precoce și individualizat pentru un tratament preventiv și curativ adecvat. Ecocardiografia reprezintă tehnica imagistică de primă linie, fiind cea mai ușor accesibilă pentru urmărirea pe termen lung a pacienților cu istoric de infarct miocardic acut. În ultimii ani, tehnicile avansate de ecografie precum speckle tracking și ecografia 3D au devenit mai disponibile, și mai larg utilizate în practica zilnică. Cercetarea noastră a identificat utilizând aceste tehnici, noi dovezi ale remodelării structurilor cordului stâng după infarctul miocardic acut.

Utilizând ecografia 3D și softul dedicat, am descris în detaliu remodelarea aparatului valvular mitral în contextul infarctului miocardic acut, modificarea în timp a geometriei acestuia precum și relația dintre geometria aparatului valvular mitral și parametrii de geometrie și funcție ai atriului și respectiv ai ventriculului stâng, și caracteristicile demografice ale pacienților cu infarct acut. Pentru prima dată în literatură am demonstrat *in vivo* faptul că valva mitrală nu este o structură inertă, ci se remodelează activ compensator, mărimu-și dimensiunile foițelor mitrale ca răspuns la injuria infarctului miocardic acut. De asemenea, am demonstrat faptul că inelul mitral se remodelează în timp, respectiv se aplatizează, indiferent de prezența sau absența regurgitării mitrale semnificative. Practic am demonstrat o remodelare în 2 timpi a inelului mitral, cu o aplatizare bruscă în primele 6 luni, ulterior cu tendința de a reveni la valorile inițiale, însă fără a le atinge, această aplatizare producându-se fără a fi modificată aria inelului mitral. Deși regurgitarea mitrală ischemică severă este o complicație relativ rară a infarctului miocardic,

cunoașterea acestor mecanisme de adaptare activă a aparatului valvular mitral poate oferi informații valoroase referitoare la urmărirea și tratamentul acestei complicații.

Dimensiunile inelului mitral se corelează cu volumele atriului stâng măsurate prin ecocardiografie tridimensională și nu cu volumele ventriculare. În mod special, am observat o relație strânsă între dimensiunile inelului mitral și volumul minim atrial măsurat prin ecografie tridimensională. Cu alte cuvinte, remodelarea inelului mitral depinde de remodelarea atriului stâng și nu de cea ventriculară. Relația dintre geometria inelului valvular și atriu a fost descrisă în literatură și schimbă paradigma conform căreia regurgitarea mitrală funcțională este o boală a ventriculului stâng, transformând-o într-o boală a atriului stâng.

În ceea ce privește atriul stâng, am demonstrat utilizând ecografia 3D, că acesta se remodelează acut atât morfologic cât și funcțional ca răspuns la hemodinamica secundară infarctului acut de miocard. Am observat că atriul stâng își crește funcția de rezervor, în detrimentul funcției de conduct având drept scop menținerea unui volum bătaie nemodificat în condițiile alterării funcției ventriculare stângi. Parametrii de remodelare morfo-funcțională a atriului stâng derivați din ecografia 3D reprezintă markeri promițători cu potențialul de a prezice apariția în timp a fibrilației atriale, insuficienței cardiace sau a evenimentelor cardiovasculare majore. Studii pe termen lung sunt necesare pentru a demonstra valoarea predictivă a acestor parametri pentru prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut.

În ceea ce privește remodelarea pe termen lung a ventriculului stâng, cercetarea de față și-a propus pe de-o parte să evalueze gradul de remodelare al VS la distanță mare de evenimentul coronarian acut, și pe de altă parte să identifice care sunt parametrii ecografici cei mai sensibili pentru cuantificarea acestei remodelări. În acest scop, am evaluat prin ecocardiografie 2D și 3D pacienți cu infarct miocardic acut cu ocazia internării în index și la interval de 3 ani. Am arătat că ecocardiografia 3D este mai reproductibilă decât ecografia 2D pentru identificarea îmbunătățirii

fracției de ejeție la 3 ani după infarctul miocardic acut. Totuși parametrul funcțional care a demonstrat cea mai evidentă ameliorare în timp a fost dispersia mecanică a ventriculului stâng. Studiile din literatură au raportat faptul că dispersia mecanică este un marker al riscului de aritmii ventriculare în diverse patologii cardiace. De asemenea, sunt necesare studii prospective care să verifice valoarea prognostică a dispersiei mecanice pentru prognosticul pe termen lung al pacienților cu infarct miocardic acut.

Ecocardiografia transtoracică avansată reprezintă o unealtă la îndemână ca infrastructură, fiind în continuare necesare dovezi ale utilității ei și instruirea specialiștilor astfel încât avantajele ei să fie utilizate la maxim.

Contribuții personale

Prezentăm în final, punctual, contribuțiile personale pe care le aducem prin intermediul cercetării noastre la cunoașterea remodelării structurilor cordului stâng și evaluarea acestora prin tehnici ecografice avansate:

Remodelarea aparatului valvular mitral în contextul infarctului miocardic acut

1. Evaluarea cantitativă a geometriei valvei mitrale prin ecocardiografie transtoracică tridimensională este fezabilă și reproductibilă la pacienții cu infarct miocardic acut pe parcursul internării index precum și pentru urmărirea în timp a acestora
2. Atunci când nu se aplică indexarea la suprafața corporală, nu există diferențe între parametrii cantitativi ai geometriei aparatului valvular mitral între bărbați și femei. Totuși atunci când se aplică indexarea la suprafața corporală, se poate observa că femeile au un diametru antero-posterior al inelului mitral și o lungime a foitei mitrale anterioare mai mari comparativ cu bărbații. Astfel, aceste discrete diferențe de geometrie ale aparatului valvular mitral se explică cel mai probabil printr-o suprafață corporală diferită a celor două genuri.

3. Parametrii de geometrie mitrală la pacienții cu infarct miocardic acut se corelează în mod similar cu suprafața corporală și respectiv cu înălțimea, oricare dintre cele 2 modalități de indexare putând fi utilizată corect și eficient. Desigur, dimensiunile inelului și foițelor mitrale se corelează cu parametrii antropomorfici, în schimb parametrii de remodelare a foițelor mitrale (severitatea tentingului), sunt independenți de habitusul pacientului.
4. În ceea ce privește localizarea infarctului miocardic, nu am identificat diferențe semnificative statistic ale geometriei aparatului valvular mitral între infarctele miocardice anterioare și cele non-anterioare (inferior, posterior, lateral).
5. Totuși, asocierea infarctului de ventricul drept are repercusiuni asupra geometriei aparatului valvular mitral. Astfel, în cazul pacienților cu infarct de ventricul drept asociat, dimensiunile inelului mitral sunt mai mari, și de asemenea volumul de tenting este mai mare comparativ cu pacienții fără infarct miocardic de ventricul drept.
6. Deși asocierea insuficienței mitrale ușoare reprezintă un element de prognostic negativ la pacienții cu STEMI, totuși anatomia aparatului mitral nu este modificată semnificativ la pacienții cu regurgitare mitrală ușoară comparativ cu pacienții fără regurgitare mitrală.
7. În schimb, la pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă, geometria aparatului valvular mitral este semnificativ modificată, respectiv dimensiunile inelului mitral sunt mai mari, ariile foițelor mitrale și tentingul sunt mai mari decât la pacienții fără regurgitare mitrală.
8. Creșterea circumferinței și implicit a ariei inelului mitral la pacienții cu regurgitare mitrală semnificativă se face prin creșterea diametrului antero-posterior și nu a celui comisural.

9. Dimensiunile inelului mitral se corelează cu volumele atriului stâng măsurate prin ecocardiografie tridimensională și nu cu volumele ventriculare. În mod special, am observat o relație strânsă între dimensiunile inelului mitral și volumul minim atrial măsurat prin ecografie tridimensională. Cu alte cuvinte, remodelarea inelului mitral depinde de remodelarea atriului stâng și nu de cea ventriculară.
10. Pe de altă parte remodelarea foștelor mitrale se află în strânsă legătură atât cu volumele atriale și cele ventriculare, observându-se totuși o corelație mai strânsă cu volumul telesistolic al ventriculului stâng. Astfel, cu cât volumele ventriculare sunt mai mari cu atât tentingul mitral este mai sever și aria foștei posterioare este mai mare.
11. Geometria aparatului valvular mitral nu se corelează cu parametrii de funcție ai atriului respectiv ai ventriculului stâng.

Modificarea dinamică în timp a geometriei aparatului valvular mitral la distanță de infarctul miocardic acut

12. Evaluarea prin ecocardiografie 3D a permis identificarea unui proces de adaptare în timp a aparatului valvular mitral ca răspuns la hemodinamica creată de infarctul miocardic acut. Prin intermediul cercetării de față am reușit să demonstrăm că aparatul valvular mitral nu este o structură inertă, ci se adaptează în mod activ, modificându-și dimensiunile diverselor componente în efortul de a preveni apariția regurgitării mitrale. Aceste observații au fost demonstrate pentru prima dată *in vivo* prin intermediul cercetării de față, studiile anterioare pe animale sugerând aceleași mecanisme.
13. În ceea ce privește anatomia inelului mitral, acesta se aplatizează abrupt în primele 6 luni, ulterior înălțimea lui tinde să crească, însă la 3 ani de urmărire nu ajunge la valoarea inițială. Diametrele, circumferința și aria 2D a inelului mitral rămân constante în timp.

Practic, am demonstrat o remodelare în 2 timpi a inelului mitral, cu o aplatizare bruscă în primele 6 luni, ulterior cu tendința de a reveni la valorile inițiale, însă fără a le atinge, această aplatizare producându-se fără a fi modificată aria inelului mitral.

- 14.** Nu am identificat o relație între dimensiunile și funcția inițiale ale ventriculului sau atriului stâng și înălțimea inelului mitral după 3 ani de urmărire. Cu alte cuvinte, aplatizarea inelului mitral este un fenomen de sine stătător, independent de remodelarea morfologică sau funcțională inițială atrială sau ventriculară, și de asemenea independent de presiunile inițiale de umplere ventriculară sau de prezența sau absența regurgitării mitrale semnificative.
- 15.** Foițele mitrale suferă și ele un proces de remodelare adaptativă în timp după infarctul miocardic acut. Astfel foița anterioară își crește în mod constant suprafața, în timp ce dimensiunile foiței posterioare tind să scadă. Creșterea adaptativă a dimensiunilor foiței mitrale anterioare este un mecanism de protecție împotriva apariției regurgitării mitrale, în ciuda faptului că volumul de tenting crește progresiv în timp.
- 16.** Cu cât volumul atrial stâng inițial este mai mare, cu atât tentingul mitral la 3 ani este mai sever. Cu toate acestea, nu am identificat o relație între dimensiunile și funcția inițiale ale ventriculului stâng sau ale atriului stâng și dimensiunile foiței mitrale anterioare. Astfel, probabil că stimulul pentru creșterea în dimensiuni a foiței mitrale nu este dat de dilatația ventriculară sau atrială stângă, și în nici un caz de funcția cavităților stângi. La fel ca aplatizarea inelului mitral, creșterea dimensiunilor foiței mitrale anterioare este un fenomen de sine stătător, fără legătură cu geometria sau funcția cavităților stângi.
- 17.** Toate modificările descrise la nivelul geometriei aparatului valvular mitral nu au putut fi puse în evidență prin utilizarea parametrilor de ecocardiografie 2D. Acest fapt

demonstrează superioritatea ecografiei 3D în decelarea unor modificări morfologice de detaliu.

Rolul ecografiei 3D în descrierea remodelării precoce post-infarct a atriului stâng

18. Evaluarea remodelării morfologice și funcționale precoce post-infarct a atriului stâng este fezabilă și reproductibilă prin ecocardiografie transtoracică 3D, utilizând un soft dedicat de cuantificare semi-automată offline a achizițiilor.
19. Remodelarea atriului stâng în faza precoce post-infarct se caracterizează printr-o mărire mai importantă a volumului minim atrial comparativ cu cel maxim.
20. Atriul stâng compensează presiunile crescute de umplere ventriculare prin creșterea funcției de pompă activă în scopul conservării volumului bătaie.
21. Volumul minim atrial se corelează cu parametrii de dimensiune a infarctului, în timp ce volumul maxim atrial nu se corelează cu acești parametri.
22. Parametrii de funcție atrială prezic remodelarea pe termen lung post-infarct a ventriculului stâng.

Rolul tehnicilor ecografice avansate în aprecierea remodelării ventriculare stângi pe termen lung

23. La 3 ani de la infarctul miocardic acut fracția de ejeție a ventriculului stâng este ameliorată față de evaluarea inițială, cu prețul creșterii volumului telediastolic.
24. Totuși această ameliorare a performanței sistolice a putut fi demonstrată numai prin intermediul ecografiei 3D, ecografia 2D nefiind îndeajuns de reproductibilă pentru a putea înregistra aceste modificări în dinamică.

25. Cei mai sensibili parametri de remodelare funcțională a VS în timp sunt cei derivați din ecocardiografia 2D speckle tracking, respectiv strainul global longitudinal și dispersia mecanică. Aceștia au demonstrat îmbunătățiri majore la evaluarea de la 3 ani. La polul opus, strain-ul longitudinal 3D nu s-a dovedit destul de reproductibil pentru a pune în evidență modificări semnificative între cele 2 evaluări ecografice la distanță.

Bibliografie selectivă

- [1] Z. Diana, "Valoarea prognostică a funcției ventriculului drept apreciată prin ecocardiografie la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST tratați prin angioplastie primară: corelații cu parametrii clinici și hemodinamici," 2017.
- [2] K. Thygesen *et al.*, "Third universal definition of myocardial infarction," *Eur. Heart J.*, Aug. 2012.
- [3] A. Orimadegun and A. Omisanjo, "Evaluation of five formulae for estimating body surface area of nigerian children," *Ann. Med. Health Sci. Res.*, vol. 4, no. 6, pp. 889–898, Nov. 2014.
- [4] R. M. Lang *et al.*, "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 28, no. 1, pp. 1-39.e14, Jan. 2015.
- [5] H. F. J. Mannaerts, J. A. van der Heide, O. Kamp, M. G. Stoel, J. Twisk, and C. A. Visser, "Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography," *Eur. Heart J.*, vol. 25, no. 8, pp. 680–687, Apr. 2004.
- [6] J. Emer *et al.*, "Relationship Between Myocardial Function, Body Mass Index, and Outcome After ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, no. 7, p. e005670, Jul. 2017.
- [7] E. N. Aagaard *et al.*, "Left ventricular mechanical dispersion in a general population: Data from the Akershus Cardiac Examination 1950 study," *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Imaging*, vol. 21, no. 2, pp. 183–190, Aug. 2019.
- [8] B. L. P. *et al.*, "Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography," *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 9, no. 7, p. e004229, Jul. 2016.
- [9] I. Petre, "MARKERI NOI PREDICTIVI PENTRU APARIȚIA FIBRILAȚIEI ATRIALE LA HIPERTENSIVI," Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, 2019.
- [10] E. Agricola *et al.*, "Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern," *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Imaging*, vol. 5, no. 5, pp. 326–334, Oct. 2004.
- [11] D. M. Onciul Sebastian, Pascal Ana-Maria, Guzu Claudia, Scarlatescu Alina, Petre Ioana, Stoian Monica, Iancovici Silvia, Cojocarui Ioana, Popa Mihaela, Popa-Fotea Nicoleta, Deaconu Alexandru, Onut Roxana, Zamfir Diana, Micheu Miruna, "Mitral Valve Remodeling after Acute Myocardial Infarction – a Longitudinal Three- Dimensional Echocardiography Study," *Mod. Med.*, vol. 26, no. 2, 2019.
- [12] K. Addetia, V. Mor-Avi, L. Weinert, I. S. Salgo, and R. M. Lang, "A new definition for an old entity: improved definition of mitral valve prolapse using three-dimensional echocardiography and color-coded parametric models.," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 27, no. 1, pp. 8–16, Jan. 2014.

- [13] C. Miguel *et al.*, "Mitral Leaflet Adaptation to Ventricular Remodeling," *Circulation*, vol. 118, no. 8, pp. 845–852, Aug. 2008.
- [14] C. Cuspidi *et al.*, "Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7: is the difference limited to obese hypertensives?," *J. Hum. Hypertens.*, vol. 23, no. 11, pp. 728–734, Nov. 2009.
- [15] S. Mihăilă *et al.*, "Quantitative Analysis of Mitral Annular Geometry and Function in Healthy Volunteers Using Transthoracic Three-Dimensional Echocardiography," *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 27, no. 8, pp. 846–857, Feb. 2015.
- [16] S. Onciul and M. Dorobanțu, "Left heart pathology and right ventricle function," in *Right Heart Pathology From Mechanism to Management*, S. I. Dumitrescu, I. C. Țintoiu, and M. J. Underwood, Eds. Springer, Cham, 2018, pp. 371–380.
- [17] M. Tamargo *et al.*, "Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction," *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, no. 3, pp. 489–498, Mar. 2020.
- [18] J. T. Lønborg *et al.*, "Left atrial volume and function in patients following ST elevation myocardial infarction and the association with clinical outcome: a cardiovascular magnetic resonance study," *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Imaging*, Jun. 2012.
- [19] V. C.-C. Wu *et al.*, "Prognostic value of LA volumes assessed by transthoracic 3D echocardiography: comparison with 2D echocardiography.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 6, no. 10, pp. 1025–1035, Oct. 2013.
- [20] C. Stefanadis, J. Dernellis, E. Tsiamis, and P. Toutouzas, "Effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left atrial function in patients with coronary artery disease," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 33, no. 3, pp. 687–696, Mar. 1999.
- [21] S. H. Rahimtoola, A. Ehsani, M. Z. Sinno, H. S. Loeb, K. M. Rosen, and R. M. Gunnar, "Left atrial transport function in myocardial infarction. Importance of its booster pump function.," *Am. J. Med.*, vol. 59, no. 5, pp. 686–694, Nov. 1975.
- [22] S. L. Gaynor, H. S. Maniar, J. B. Bloch, P. Steendijk, and M. R. Moon, "Right Atrial and Ventricular Adaptation to Chronic Right Ventricular Pressure Overload," *Circ. ,* vol. 112, no. 9 suppl, pp. I-212-I-218, Aug. 2005.
- [23] N. P. Nikitin, K. K. A. Witte, S. D. R. Thackray, L. J. Goodge, A. L. Clark, and J. G. F. Cleland, "Effect of Age and Sex on Left Atrial Morphology and Function," *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 1, pp. 36–42, Mar. 2003.
- [24] S. G. Teo, H. Yang, P. Chai, and T. C. Yeo, "Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis.," *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 11, no. 1, pp. 38–43, Jan. 2010.
- [25] C. P. Appleton and S. J. Kovács, "The Role of Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure," *Circ. Cardiovasc. Imaging* , vol. 2, no. 1, pp. 6–9, Jan. 2009.
- [26] A. Farzaneh-Far *et al.*, "Left atrial passive emptying function during dobutamine stress MR imaging is a predictor of cardiac events in patients with suspected myocardial ischemia.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 4, pp. 378–388, Apr. 2011.
- [27] A. M. Anwar, M. L. Geleijnse, O. I. I. Soliman, A. Nemes, and F. J. ten Cate, "Left atrial Frank–Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes," *Hear. ,* vol. 93, no. 11, pp. 1393–1397, Nov. 2007.
- [28] J. T. Kühl, J. E. Møller, T. S. Kristensen, H. Kelbæk, and K. F. Kofoed, "Left Atrial

Function and Mortality in Patients With NSTEMIAn MDCT Study,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 10, pp. 1080–1087, Oct. 2011.