

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. IOAN TIBERIU NANEA

Doctorand:

Dr. MARIA LUIZA TOPLICIANU

2019

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

MEDICINĂ GENERALĂ

**DEFORMAREA ATRIALĂ ÎN RELATIE
CU TIPURILE DE FIBRILAȚIE ATRIALĂ**

-REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT-

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. IOAN TIBERIU NANEA

Doctorand:

Dr. MARIA LUIZA TOPLICIANU

2019

Cuprins	Pag.
Introducere	5
I. PARTEA GENERALĂ	5
I.1. Anatomia și fiziologia atrială stângă	5
I. 1.1. Locația și structura atriului stâng	5
I.1.2. Componenta venoasă pulmonară	5
I.1.3. Urechiușa stângă	6
I.1.4. Sistemul de conducere atrial	6
I.1.5. Fiziologia atriului stâng	6
I.2. Mecanismele fiziopatologice ale fibrilației atriale	6
I.2.1. Focarele de automatism atrial	6
I.2.2. Fibroza și fibrilația atrială	7
I.2.3. Condiții favorizante cu rol în inițierea și perpetuarea fibrilației	7
I.2.4. Mecanismele elementare proaritmice	7
I.2.5. Fibrilația atrială în modele experimentale	7
I.2.6. Remodelarea atrială stângă la pacienții cu fibrilație atrială	8
I.2.7. Rolul imagisticii RMN în cuantificarea fibrozei	8
I.2.8. Strategii terapeutice în fibrilația atrială	8
I.3. Aplicații ale vitezei tisulare și deformării miocardice la pacienții cu fibrilație atrială	8
I.3.1. Imagistica de tip strain și strain rate	8
I.3.1.1. Introducere	8
I.3.1.2. Terminologie și definiții	9
I.3.2. Tehnici ecocardiografice utilizate în analiza deformării miocardice	9
I.3.2.1. Imagistica Doppler tisular	9
I.3.2.2. Studiul vitezelor miocardice	9
I.3.2.3. Ecocardiografia speckle tracking	9
I.3.3. Obținerea parametrilor de strain atrial stâng	9

I.3.4.Valorile normale ale strainului atrial stâng	10
I.3.5.Interacțiunea dintre funcția atrială și ventriculară stângă pe baza analizei parametrilor de strain	10
I.3.5.1.Corelațiile strainului atrial stâng cu disfuncția diastolică	10
I.3.5.2. Deformarea atrială stângă și funcția sistolică ventriculară stângă	10
I.3.6.Deformarea atrială stângă la pacienții cu fibrilație atrială	11
I.3.6.1.Importanța strainului atrial stâng în predicția recurenței fibrilației atriale	11
I.3.6.2. Strainul atrial și remodelarea atrială stângă	11
I.3.6.3. Strain atrial stâng-predictor al statusului protrombotic la pacienții cu fibrilație atrială	11
I.3.6.4. Corelația dintre strainul atrial stâng și accidentul vascular cerebral ischemic	11
II. Contribuții personale	12
II.4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	12
II.5. Metodologia generală a cercetării	12
II.5.1.Eșantionul studiat	12
II.5.2.Explorări efectuate, parametri înregistrați	12
II.5.3.Analiza statistică	14
II.5.4.Respectarea normelor deontologice	15
II.6.Rezultate	15
II.6.1. Caracterizarea loturilor. Generalități	15
II.6.2.Discuții	19
II.6.2.1. Evaluarea deformării atriului stâng	19
II.6.2.2.Strainul atrial la pacienții cu fibrilație atrială	19
II.6.2.3. Corelațiile dintre parametrii de deformare atrială stângă și funcția diastolică	20
II.6.2.4.Importanța parametrilor tradiționali în predicția recurenței	21

fibrilației atrial	
II.6.2.5.Importanța parametrilor de deformare miocardică în predicția recurenței fibrilației atriale	21
II.6.2.6.Limitele studiului și perspective viitoare	22
II.7.Concluziile studiului	22
Bibliografie selectiva	24

Introducere

Fibrilația atrială (FiA) este cea mai comună aritmie cardiacă, fiind o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Atriul stâng (AS) este un marker al evenimentelor adverse cardiovasculare, mai ales la pacienții cu fibrilație atrială. Remodelarea electrică și morfologică a atriului stâng secundară fibrozei este un determinant al menținerii acestei aritmii și se asociază cu apariția disfuncției atriale.

Imagistica cardiacă deține un rol central în managementul clinic al acestei aritmii. Detectarea parametrilor ecografici care identifică precoce alterările atriale structurale și funcționale ce favorizează instalarea fibrilației atriale ar fi extrem de importantă având în vedere epidemiologia și rolul clinic acoperit de această aritmie. Indecșii de deformare atrială sunt reduși la acești pacienți. Strainul măsurat prin intermediul ecografiei speckle tracking reprezintă o cuantificare intrinsecă a deformării miocardice atriale, mai puțin dependentă de presarcină sau postsarcină și de asumțiile geometrice, cu fezabilitate și reproductibilitate mare.

I. PARTEA GENERALĂ

I.1. Anatomia și fiziologia atrială stângă

I.1.1. Locația și structura atriului stâng

AS este localizat cel mai posterior dintre toate structurile cardiace. Cavitățile sa începe de la nivelul joncțiunii pulmonare veno-atricale și se termină la nivelul țesutului fibro-grăsos care marchează orificiul valvei mitrale. Miocardul atrial are o arhitectură complexă, având în componența sa fibre longitudinale, circumferențiale și oblice. AS este alcătuit din 5 pereți: superior, anterior, posterior, lateral și septal.

I.1.2. Componenta venoasă pulmonară

În mod normal există 4 vene pulmonare (2 vene drepte și 2 vene stângi), venele pulmonare stângi fiind localizate de obicei superior de venele pulmonare drepte. În secțiune transversală, venele pulmonare conțin o parte fibroasă și o parte musculară situată înspre capilarul pulmonar, iar manșonul miocardului localizat înspre capătul atrial se continuă cu miocardul atrial, dar fără să formeze un sfincter.

I.1.3. Urechiușă stângă

Urechiușă stângă (US) este o structură complexă, implicată în primul rând în formarea trombilor la pacienții cu FiA în peste 90% din cazuri, rezultând o creștere a riscului de accident vascular cerebral (AVC) de 3 ori.

I.1.4. Sistemul de conducere atrial

Sistemul de conducere atrial cuprinde patru căi. Acestea sunt: fasciculul interatrial Bachmann și fasciculele internodale anterior (Bachmann), mijlociu (Wenckebach) și posterior (Thorel). La pacienții în ritm sinusal, activarea AS începe la nivelul SIA și se propagă spre pereții inferior, anterior și lateral.

I.1.5. Fiziologia atriului stâng

Funcția mecanică atrială stângă este divizată clasic în 3 faze: rezervor, conduct și pompă. Rezervorul corespunde contracției izovolumice, perioadei de ejeecție și relaxării izovolumice ventriculare stângi; este o fază esențială pentru umplerea ventriculară deoarece energia depozitată de AS este eliberată în momentul deschiderii valvei mitrale. Funcția de conduct presupune pasajul pasiv al sângelui în ventricul în diastola precoce și contribuie cu un procent de 35% la umplerea ventriculară. Spre deosebire de rezervor și conduct, funcția de pompă este dependentă de contractilitatea intrinsecă atrială stângă și de cuplajul electromecanic.

I.2. Mecanismele fiziopatologice ale fibrilației atriale

I.2.1. Focarele de automatism atrial

FiA este inițiată de focarele de automatism ce sunt situate la nivelul peretelui posterior al AS și al venelor pulmonare, dar și din alte regiuni ca vena cavă superioară, ligamentul lui Marshall, crista terminalis, sinusul coronar și US. Venele pulmonare sunt considerate principalii triggeri ai acestei aritmii.

I.2.2. Fibroza și fibrilația atrială

Fibroza atrială stângă contribuie la apariția FiA, distribuția sa specifică este un determinant al menținerii și recurenței aritmiei. Nu toate tipurile de fibroză sunt ireversibile, cu afectare semnificativă a conducerii electrice. Fibroza reactivă (interstițială) menține integritatea arhitecturii tisulare. Acest tip de fibroză nu scade conducerea longitudinală la nivelul inimii. Fibroza reparativă sau înlocuitoare apare atunci când țesutul fibros înlocuiește cardiomiocitele moarte; aceasta se asociază cu moarte celulară extensivă. Acest ultim tip este ireversibil.

I.2.3. Condiții favorizante cu rol în inițierea și perpetuarea fibrilației

Prezența septurilor de collagen între fibrele miocardice se poate asocia cu absența cuplării electrice între grupele de fibre . Acestea formează fâșii ce separă miofibrilele , acționând ca bariere pasive pentru propagarea electrică. FiA persistentă se asociază cu fenomenul de up-regulation a volumului de collagen atrial și cu fenomenul de down-regulation și lateralizare a conexonilor și a proteinelor funcționale de la nivelul miocitelor, mai ales a conexonului 43.

I.2.4. Mecanismele elementare proaritmice

FiA poate fi împărțită în 2 tipuri: ierarhică și anarhică. În primul caz există o sursă locală prin prezența unui automatism declanșat sau a unui mecanism de reintrare, ce poate fi oprit prin intermediul procedurii de ablație. În FiA anarhică există surse multiple, ce nu au o localizare clară care acționează anarhic, ablația nedând mereu rezultate.

I.2.5. Fibrilația atrială în modele experimentale

În studiile de cercetare, s-a constatat că zonele de fibroză cu voltaj moderat scăzut s-au corelat cel mai bine cu apariția FiA. Există o corelație directă între viteza de conducere și valoarea voltajului diferitelor zone ale AS.

I.2.6. Remodelarea atrială stângă la pacienții cu fibrilație atrială

Prin instalarea FiA, presiunea din AS crește pentru a compensa scăderea volumului bătaie. Astfel, apare o suprasolicitare de volum care va predispute la perpetuarea aritmiei. Dilatarea atrială este un marker al remodelării atriale ce se însoțește de schimbări ale performanței atriale. Remodelarea atrială stângă poate fi electrică (scurtarea refractarității atriale), structurală (alterarea geometriei și modificarea conținutului de colagen) și contractilă (pierderea contractilității).

I.2.7. Rolul imagisticii RMN în cuantificarea fibrozei

Substratul aritmogenic reprezentat de fibroză la pacienții cu FiA poate fi cuantificat cu ajutorul tehnicii RMN, ce pune în evidență cinetica anormală a substanței de contrast de tip gadolinium și care deține un rol important în identificarea cicatricelor postablație și a riscului de reconexiune ce determină recurența fibrilației. Extinderea fibrotică mare se corelează cu gradul cineticii anormale de gadolinium preablație și cu funcția AS scăzută.

I.2.8.Strategii terapeutice în fibrilația atrială

Abordarea terapeutică optimă invazivă a acestei aritmii se realizează prin combinarea dintre vizualizarea clinică a focarelor de reintrare cu modelele experimentale ce utilizează analiza tridimensională. Procedurile cele mai eficiente de ablație sunt cele care combină izolarea circumferențială și posterioară a venelor pulmonare împreună cu ablația liniară anterioară, realizându-se izolarea antrumului fiecărei vene pulmonare.

I.3.Aplicații ale vitezei tisulare și deformării miocardice la pacienții cu fibrilație atrială

I.3.1. Imagistica de tip strain și strain rate

I.3.1.1. Introducere

Metoda ultrasonică de cuantificare a deformării regionale a fost introdusă pe baza principiilor de imagistică de tip strain și strain rate (SR). Strainul se definește ca fiind deformarea unui obiect comparativ cu forma sa inițială iar SR reprezintă viteza cu care se produce deformarea.

I.3.1.2. Terminologie și definiții

Strainul (ϵ) se definește ca modificarea dimensiunii unui obiect (L) față de dimensiunea inițială (L_0). Când lungimea unui obiect nu este cunoscută înainte și după procesul de deformare, se poate calcula strainul instantaneu ce reprezintă strainul din timpul desfășurării procesului de deformare. Deformarea instantanee se exprimă în relație cu lungimea sa inițială, acesta fiind strainul Lagrangian.

I.3.2. Tehnici ecocardiografice utilizate în analiza deformării miocardice

Tehnicile speciale ecocardiografice ce analizează funcția mecanică atrială stângă sunt imagistica de tip Doppler tisular (TDI), speckle tracking și studiul velocităților miocardice (VVI).

I.3.2.1. Imagistica Doppler tisular

TDI cuantifică deformarea miocardică prin intermediul gradientului velocităților de-a lungul țesutului miocardic, dar are o rezoluție spațială joasă și este o tehnică dependentă de unghi. Strainul atrial măsurat prin tehnica TDI are rol de prognostic.

I.3.2.2 Studiul velocităților miocardice

Tehnica VVI este o metodă ce combină speckle trackingul cu detectarea marginilor endocardului, fiind independentă de unghi.

I.3.2.3. Ecocardiografia speckle tracking

Tehnica speckle tracking (ST) este capabilă să măsoare strainul Lagrangian deoarece încorporează lungimea inițială a segmentului de miocard analizat, fiind astfel nesusceptibil la forțele de tethering exercitate de țesuturile înconjurătoare.

I.3.3. Obținerea parametrilor de strain atrial stâng

Prin alegerea complexului QRS ca punct de referință, curbele de deformare miocardică vor avea 2 peakuri ce corespund funcției de rezervor, respectiv funcției contractile atriale (care începe o dată cu unda P). Prin utilizarea undei P ca reper, ciclul apare ca o curbă sinusoidală, asimetrică, cu o deflexiune negativă inițială ce reprezintă

funcția atrială contractilă și un peak pozitiv ce reprezintă funcția de conduct, iar suma dintre cele două reprezintă strainul de rezervor.

I.3.4.Valorile normale ale strainului atrial stâng

Valorile normale ale strainului și strain rate-ului funcției atriale stângi au fost descrise în mai multe studii. O meta-analiză din 2017 care a inclus 2542 de subiecți sănătoși a măsurat acești parametri prin ecografie bidimensională speckle tracking și a decelat că media strainului de rezervor, de conduct și de pompă a fost de 39,4%, 23% respectiv 17,4%, atunci când s-a utilizat ca punct de referință complexul QRS. Prin utilizarea undei P ca punct de referință valoarea strainului de rezervor a fost de 37%.

I.3.5.Interacțiunea dintre funcția atrială și ventriculară stângă pe baza analizei parametrilor de strain

I.3.5.1.Corelațiile strainului atrial stâng cu disfuncția diastolică

Parametrii de strain se modifică înaintea apariției remodelării structurale, iar alterarea fazelor de rezervor și de pompă reprezintă primele manifestări ale disfuncției diastolice.

Disfuncția diastolică determină creșterea volumului AS în telesistolă, inducând stres hemodinamic și întinderea pereților, fenomene însoțite de alterarea mecanicii AS. Funcția de rezervor scăzută se corelează cu presiuni mari la nivelul capilarului pulmonar.

I.3.5.2. Deformarea atrială stângă și funcția sistolică ventriculară stângă

Între funcția atriului stâng și cea a ventriculului stâng există o interacțiune semnificativă. S-a încercat să se stabilească în ce măsură indicii de deformare atrială stângă ar putea fi preziși de indicii de deformare ai ventriculului stâng (VS). S-au comparat subiecți sănătoși cu pacienți cu istoric de edem pulmonar acut și s-a observat că funcția de rezervor și cea de conduct sunt determinate în principal de funcția sistolică și de relaxarea ventriculară stângă. Magnitudinea deformării celor două faze a fost determinată în proporție de 30% de magnitudinea strainului și a strain rate-ului ventriculului stâng la cei sănătoși, pe când la subiecții cu disfuncție sistolică această interdependență a atins un procent de 72%, impact ce nu s-a menținut și asupra funcției contractile atriale.

I.3.6. Deformarea atrială stângă la pacienții cu fibrilație atrială

I.3.6.1. Importanța strainului atrial stâng în predicția recurenței fibrilației atriale

Strainul atrial prezice riscul de recurență a FiA postcardioversie și postablație, îmbunătățind selecția candidaților pentru astfel de proceduri. Valorile strainului celor 3 funcții atriale înainte de ablație pot prezice pacienții responderi, ce vor evolua favorabil în privința revers remodelării AS.

I.3.6.2. Strainul atrial și remodelarea atrială stângă

Revers remodelarea AS postablație sau postcardioversie ar trebui să se însoțească de creșterea parametrilor de deformare. S-a lansat ipoteza că ameliorarea imediată a strainului sistolic după aceste tipuri de proceduri apare cel mai probabil secundar restaurării contracției atriale. Succesul ablației transcater la pacienții cu FiA persistentă se însoțește nu doar de ameliorarea funcției AS cât și a funcției US.

I.3.6.3. Strain atrial stâng-predictor al statusului protrombotic la pacienții cu fibrilație atrială

Trombii atriali sunt markeri ai unei funcții atriale semnificativ afectate. Parametrii cuantificați prin metoda ST au o capacitate discriminatorie mai mare în privința abilității detecției contrastului spontan moderat și sever comparativ cu analiza TDI a deformării, a volumelor atriale și a prezenței FiA.

I.3.6.4. Corelația dintre strainul atrial stâng și accidentul vascular cerebral ischemic

Strainul global longitudinal din faza de rezervor poate îmbunătăți semnificativ modelul CHA₂DS₂ –VASc. Scorul CHA₂DS₂ –VASc se bazează pe factori de risc clinici și subestimează riscul sau beneficiul anticoagulării orale, neanalizând contractilitatea atrială stângă. La pacienții în FiA permanentă există o relație inversă între riscul de stroke și parametrii de deformare miocardică ai rezervorului, independent de vârstă și volumul AS.

II. Contribuții personale

II.4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În studiul de față ne-am propus să evaluăm variabilitatea parametrilor de strain atriali stângi în funcție de fenotipul fibrilației atriale și capacitatea predictivă a acestor parametri în privința riscului de recurență și permanentizare a aritmiei. Un alt obiectiv important al studiului nostru a fost acela de stabilire a aportului de informații adiționale conferit de strainul atriului stâng în decizia de anticoagulare orală pe termen lung la pacienții cu un scor CHA₂DS₂- VASc scăzut, fiind cunoscut necesarul stratificării riscului de accident vascular cerebral la indivizii cu fibrilație atrială.

II.5. Metodologia generală a cercetării

II.5.1.Eșantionul studiat:

Am inclus 60 de pacienți cu FEVS > 50%. Dintre aceștia, 33 (55%) erau cunoscuți ca având în antecedentele personale istoric de FiA (nou diagnosticată, paroxistică, persistentă), dar au fost în ritm sinusal în timpul examinării ecocardiografice (lot A). Al doilea grup (lot B) a fost reprezentat de 27 de pacienți (45%) ce au fost examinați în prezența ritmului de fibrilație atrială (nou diagnosticată, persistentă, persistentă pe termen lung). Criteriile de excludere au fost următoarele: FEVS < 50%, istoric de infarct miocardic, istoric de chirurgie cardiacă, transplant cardiac, valvulopatii mitrale mai mult decât moderate, valvulopatii aortice mai mult decât ușoare, ritm de cardiostimulare, boala pulmonară obstructivă cronică, cardiopatii congenitale.

II.5.2.Explorări efectuate, parametri înregistrați

Imaginile ecografice bidimensionale și cuantificarea cu ajutorul tehnicii Doppler au fost obținute respectând ghidurile implementate de Societatea Americană de Cardiologie și Asociația Europeană de Imagistica Cardiacă. Au fost măsurate volumele telediastolice și telesistolice ale VS-ului, iar FEVS a fost calculată prin metoda Simpson biplan. Funcția diastolică a fost cuantificată prin utilizarea Doppler PW transmitral în secțiunea apical 4 camere și s-a calculat timpul de decelerare a unde E (TDE) și E/A

(raportul dintre viteza maximă a umplerii diastolice precoce și cea a umplerii diastolice tardive).

Cu ajutorul TDI s-au măsurat vitezele tisulare din diastola precoce (e') și diastola tardivă (A'). S-a calculat raportul E/e' pentru estimarea presiunii telediastolice VS. E' s-a obținut prin media dintre vitezele din diastola precoce la nivelul inelului mitral septal și cel lateral. În cazul pacienților cu FiA, pentru estimarea TDE și a vitezelor undelor E și e' a fost calculată media a 10 cicluri consecutive. S-au măsurat volumele atriale stângi maxime (telesistolice), minime (telediastolice) și volumul atrial înainte de unda P de pe ECG din secțiunile apical 4 camere și apical 2 camere la pacienții în ritm sinus. În cazul pacienților cu FiA, s-au măsurat volumul atrial maxim și cel minim, calculându-se media a cinci cicluri consecutive. Pentru estimarea volumelor s-a utilizat metoda biplan, respectându-se ghidurile europene și americane în vigoare, lucru valabil și pentru aprecierea funcției diastolice. Volumul maxim atrial indexat (LAVI) s-a obținut prin calculul volumelor atriale maxime din secțiunile ecocardiografice apical 4 camere și apical 2 camere. Această valoare a fost indexată la suprafața corporală (BSA). Volumele măsurate mai sus s-au integrat apoi în formule în vederea definirii funcțiilor volumetrice corespunzătoare. Astfel, s-au calculat fracțiile volumetrice:

- LAEI (funcția de rezervor) = $V_{\max} - V_{\min} / V_{\min} * 100$
- Frația de ejeție atrială stângă (funcția de rezervor) = $V_{\max} - V_{\min} / V_{\max} * 100$
- Funcția volumetrică pasivă de conduct (Conduit) = $V_{\max} - V_{\text{preA}} / V_{\max} * 100$
- Funcția volumetrică activă de pompă (Pump %) = $V_{\text{pre A}} - V_{\min} / V_{\text{pre A}} * 100$

Imaginile pentru analiza deformării miocardice au fost achiziționate folosindu-se un ecograf VIVID S70 (GE Medical System). Acestea s-au înregistrat în apnee respiratorie, cu înregistrare ECG consecutivă. S-au înregistrat secțiunile apical 4 camere, apical 2 camere și apical 3 camere pentru calcularea strainului longitudinal atrial stâng. O atenție particulară s-a acordat pentru obținerea unei bune vizualizări a miocardului și a structurilor anatomice extracardiace. Frame rate-ul a fost setat între 60-80 frame/secundă. Prin trasarea manuală a endocardului atriului stâng s-a generat automat regiunea de interes (ROI) care a putut fi ajustată și a fost divizată în 6 segmente pentru fiecare secțiune. Software-ul a rejețat segmentele atriale cu calitatea imaginii proastă. A fost analizat strainul atrial longitudinal. Am respectat consensul EACVI publicat în 2018 ce a propus utilizarea ca punct de referință complexul QRS. Cu ajutorul programului ecografului s-au identificat în cadrul ciclului cardiac momentul închiderii valvei aortice (AVC) și al

deschiderii valvei mitrale(MVO). Pentru fiecare functie atrială stângă s-a calculat strainul global.

În cazul pacienților examinați în ritm sinusal s-au folosit următoarele formule:

Strainul de rezervor (R %) a fost calculat prin diferența dintre valoarea strainului măsurată în momentul închiderii valvei aortice al ciclului cardiac și strainul de la sfârșitul diastolei ventriculare stângi (valoare pozitivă).

Strainul de conduct (CDC %) s-a obținut prin diferența dintre valoarea strainului la începutul contracției atriale și valoarea strainului din momentul închiderii valvei aortice(valoare negativă).

Strainul de pompă (Pump %) = Valoarea strainului din telediastola ventriculară stângă – strainul la începutul contracției atriale (valoare negativă).

II.5.3. Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată folosind IBM SPSS Statistics 20 și Microsoft Office Excel/Word 2013. Variabilele cantitative au fost testate pentru distribuție folosind testul Shapiro-Wilk și au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard iar variabilele categorice au fost exprimate sub formă absolută sau procente.

Variabilele cantitative independente cu distribuție non-parametrică au fost testate folosind testul Mann-Whitney U sau Kruskal Wallis H, iar corelațiile existente au fost dovedite folosind coeficientul de corelație Spearman's Rho. Variabilele cantitative independente cu distribuție parametrică au fost testate folosind testul Student sau One-Way/Welch ANOVA iar corelațiile existente au fost dovedite folosind coeficientul de corelație Pearson.

Variabilele calitative au fost testate folosind testul Fisher's Exact Test/Pearson Chi-Square, urmând ca orice corelație să fie dovedită folosind coeficientul de contingență Pearson. Testele Z cu corecție Bonferroni au fost efectuate pentru a detalia rezultatele obținute în testarea variabilelor calitative. Testele Tukey HSD/Games-Howell/Dunn-Bonferroni au reprezentat teste post-hoc, efectuate pentru a detalia rezultatele obținute în testarea variabilelor cantitative independente.

S-a efectuat un model de regresie logistică și un model de regresie multiplă pentru predicția menținerii ritmului sinusal respectiv predicția valorii strainului atrial din timpul rezervorului, aceste modele statistice având criterii de performanță statistică semnificativă

II.5.4. Respectarea normelor deontologice

În conformitate cu recomandările GGP (Good general practice) am alcătuit un consimțământ informat pe care subiecții l-au semnat înainte de efectuarea ecocardiografiei. De asemenea, toți pacienții au primit tratament medical și non-medical indicat de ghidurile în vigoare, conform stării clinice.

Datele înregistrate despre subiecți au fost confidențiale, fiecăruia atribuindu-se un număr care să nu permită identificarea pacienților.

II.6. Rezultate

II.6.1. Caracterizarea loturilor. Generalități

Majoritatea pacienților din lotul A au avut episoade rare de fibrilație atrială paroxistică (45,5%), în timp ce în lotul B majoritatea pacienților au fost examinați în fibrilație atrială permanentă (59,3%). În privința vârstei, diferența dintre loturi a fost semnificativă, astfel că pacienții cu fibrilație atrială convertită au avut o vârstă semnificativ mai mică (68.39 ± 10.877 ani) comparativ cu pacienții examinați în fibrilație atrială (75 ± 7.85 ani), diferența medie înregistrată între loturi fiind de 6.606 ani. Sexul nu a variat semnificativ între cele două grupuri; majoritatea pacienților din lotul A fiind de sex feminin (63.6%), în timp ce majoritatea pacienților din lotul B au fost de sex masculin (55.6%).

Suprafața corporală și indicele de masa corporală nu au variat semnificativ între cele 2 loturi: $p=0.273$, respectiv $p=0.645$; valoarea medie a IMC în lotul A fiind de $27.43 \pm 5.29 \text{ kg/m}^2$ și $28.28 \pm 5.89 \text{ kg/m}^2$ în lotul B. Pentru suprafața corporală diferența medie între loturi a fost de 0.058 m^2 . În privința caracteristicilor ecocardiografice, s-a observat că diametrul antero-posterior al atriului stâng și volumule atriale stângi au fost mai mari în lotul B: $p<0.001$.

Gradul regurgitării mitrale a fost de asemenea semnificativ mai mare la pacienții examinați în fibrilație atrială ($p=0.001$), 50% dintre aceștia având regurgitare mitrală de grad II. Sunt autori care au demonstrat că funcția de rezervor a atriului stâng se corelează puternic cu gradul extinderii fibrozei și a grosimii endocardului la pacienții supuși chirurgiei pentru regurgitare mitrală severă, reflectând remodelarea histologică atrială, mai ales la indivizii care asociază și fibrilație atrială.

Tabelul I. Compararea caracteristicilor ecocardiografice între loturile de studiu

Lot/ Parametru	Lot A (RS)			Lot B (FiA)			p
	Medie $\pm$ SD	Mediana (IQR)	Rang mediu	Medie $\pm$ SD	Mediana (IQR)	Rang mediu	
VTD	102.95 $\pm$ 26.25	103.82 (85.18 – 125)	-	113 $\pm$ 30.41	110.59 (91.12 – 125)	-	0.164**
p*	0.901*			0.528*			0.863***
VTS	25.1 $\pm$ 7.51	21.95	28.4	28.1 $\pm$ 5.3	24.38	-	0.243 ^Δ
p*	0.027*			0.295*			-
FEVS (%)	58.18 $\pm$ 4.47	60 (55 – 60)	32.5	57.2 $\pm$ 3.45	58 (55 – 60)	28.06	0.296 ^Δ
p*	<0.001*			0.001*			-
Diametru LA	38.78 $\pm$ 3.88	40 (36-41.65)	-	44.74 $\pm$ 6.83	45 (40-50)	-	<0.001**
p*	0.224*			0.785*			0.008***
LAVI	42.46 $\pm$ 10.6	41.5 (34.5-49.7)	22.05	68.26 $\pm$ 26.3	62.9 (43.5-91)	40.83	<0.001 ^Δ
p*	0.507*			0.025*			-
LA Vol. Max AP4C	75.97 $\pm$ 19.6	76 (59.5-91.5)	-	117.5 $\pm$ 47.3	108.3 (76.5-158)	-	<0.001**
p*	0.710*			0.250*			<0.001***
LA Vol. Max AP2C	81.54 $\pm$ 20	85 (61-95)	22.56	127.3 $\pm$ 52.9	114.7 (87.1-148.7)	39.44	<0.001 ^Δ
p*	0.415*			0.015*			-
LA Vol. PreA AP4C	57.95 $\pm$ 21.1	52.5 (41.2- 72.25)	-	-	-	-	-
LA Vol. PreA AP2C	67.04 $\pm$ 23.2	65.5 (51- 82.75)	-	-	-	-	-
LA Vol. Min AP4C	44.95 $\pm$ 20.3	39.25 (29- 58.75)	-	99.24 $\pm$ 43.6	95 (57.5- 132.66)	-	<0.001**
p*	0.123*			0.485*			<0.001***
LA Vol. Min AP2C	47.74 $\pm$ 20.4	42 (31.5- 67.25)	18.35	112 $\pm$ 53.75	108.5 (70- 131.5)	40.21	<0.001 ^Δ
p*	0.158*			0.013*			-
LA EI (%) AP4C	89.23 $\pm$ 54.4	93.2 (37.2- 133.76)	39.23	23.32 $\pm$ 18.1	19 (12.27- 28.05)	17.63	<0.001 ^Δ

p*	0.077*			<0.001*			-
LAEI (%) AP2C	96.48 ± 72.5	72.4 (31.7-163.6)	39.48	18.6 ± 19.6	13.12 (6.06-24.16)	15.83	<0.001 ^Δ
p*	0.001*			<0.001*			-
LAEF (%) AP4C	42.35 ± 17.1	46.76 (27.1-56.9)	-	-	-	-	-
LAEF (%) AP2C	43.88 ± 18.5	43.13 (24-62.25)	-	-	-	-	-
Pump (%) AP4C	26.73 ± 15.3	29.22 (10.1-36.4)	-	-	-	-	-
Pump (%) AP2C	31.67 ± 20	28.5 (17.9-44.71)	-	-	-	-	-
Conduit (%) AP4C	23.18 ± 13	20.3 (13-32.76)	-	-	-	-	-
Conduit (%) AP2C	19.66 ± 14.7	16.73 (8.25-30.8)	-	-	-	-	-
E (cm/s)	64.52 ± 15.8	60 (52-77)	-	89.93 ± 16.3	92 (75-100)	-	<0.001**
p*	0.320*			0.414*			0.819***
A (cm/s)	67.55 ± 20.2	68 (54-80)	-	-	-	-	-
E/A	1.095 ± 0.55	0.9 (0.76-1.24)	-	-	-	-	-
TDE (msec)	164.7 ± 43.2	160(129.5-185.5)	-	127 ± 24.44	121 (108-144)	-	<0.001**
p*	0.080*			0.052*			0.035***
E/e'	8.15 ± 3.57	8 (5.6-9.6)	27.55	8.25 ± 1.84	8 (6.85-9)	29.68	0.627 ^Δ
p*	0.004*			0.112*			-
A'(cm/s)	8.12 ± 2.02	7.4 (7-9.5)	-	-	-	-	-

*Shapiro-Wilk Test, **Student T-Test, ***Levene's Test for Equality of Variances, ^ΔMann-Whitney U Test

VTD – volumul telediastolic; **VTS** – volumul telesistolic ; **Diametru LA** – diametrul anteroposterior al atriului stâng; **LA** – atriul stâng; **LA PreA** – volumul atriului stâng înainte a undei P; **Vol. Max** – volum maxim al atriului stâng; **Vol. Min** – volum minim al atriului stâng; **Pump** – funcția de pompă exprimată volumetric; **Conduit** - funcția de conduct exprimată volumetric; **TDE** – timp de decelare a undei E. **AP4C** – apical 4 camere; **AP2C** – apical 2 camere.

Datele din **Tabelul I.** reprezintă compararea caracteristicilor ecocardiografice între loturile de studiu și anume:

- diametrul anteroposterior al atriului stâng a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (44.74 ± 6.83 mm) comparativ cu pacienții examinați în ritm sinusal (38.78 ± 3.88 mm), înregistrându-se o diferență medie semnificativă de 5.95 mm (**p<0.001**);
- volumul atrial maxim indexat la suprafața corporală (LAVI) a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (rang mediu = 40.83) comparativ cu pacienții examinați în ritm sinusal (rang mediu = 22.05) (**p<0.001**);
- volumul maxim al atriului stâng măsurat AP4C a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (117.5 ± 47.3 ml) comparativ cu pacienții examinați în ritm sinusal (75.97 ± 19.6 ml), înregistrându-se o diferență medie semnificativă de 41.53 ml (**p<0.001**);
- volumul maxim al atriului stâng măsurat AP2C a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (rang mediu = 39.44) comparativ cu pacienții examinați în ritm sinusal (rang mediu = 22.56) (**p<0.001**);
- volumul minim al atriului stâng măsurat AP4C a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (99.24 ± 43.6 ml) comparativ cu pacienții examinați în ritm sinusal (44.95 ± 20.3 ml), înregistrându-se o diferență medie semnificativă de 54.29 ml (**p<0.001**);
- volumul minim al atriului stâng măsurat AP2C a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (rang mediu = 40.21) comparativ cu pacienții examinați în ritm sinusal (rang mediu = 18.35) (**p<0.001**);
- fracția volumetrică de alungire atrială stângă măsurată AP4C a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în ritm sinusal (rang mediu = 39.23) comparativ cu pacienții examinați în FiA (rang mediu = 17.63) (**p<0.001**);
- fracția volumetrică de alungire atrială stângă măsurată AP2C a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în ritm sinusal (rang mediu = 39.48) comparativ cu pacienții examinați în FiA (rang mediu = 15.83) (**p<0.001**);
- viteza maximă a undei E a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în FiA (89.93 ± 16.3 cm/s) comparativ cu pacienții examinați în ritm

sinusal (64.52 ± 15.8 cm/s), înregistrându-se o diferență medie semnificativă de 25.411 cm/s ($p < 0.001$);

- timpul de decelerare a undei E a fost semnificativ mai mare la pacienții examinați în ritm sinusal (164.7 ± 43.2 msec) comparativ cu pacienții examinați în FiA (127 ± 24.44 msec), înregistrându-se o diferență medie semnificativă de 37.758 msec ($p < 0.001$);
- raportul E/e' nu a variat semnificativ între loturi ($p = 0.627$).

II.6.2. Discuții

II.6.2.1. Evaluarea deformării atrului stâng

În studiul nostru, valoarea medie a rezervorului în lotul cu fibrilație atrială convertită pentru toate cele 3 secțiuni apicale a fost de $+ 20.2 \pm 6.923\%$. Această funcție, împreună cu strainul de conduct și de pompă nu a variat semnificativ în raport cu secțiunea examinată ($p = 0.824$, $p = 0.234$, respectiv $p = 0.527$). Media fazei de conduct la acești pacienți, examinați în ritm sinusal, a fost de $- 9.01 \pm 5.28\%$, iar media pompei a fost de $- 10.895 \pm 4.69\%$.

În ambele loturi nu au fost observate corelații importante între strainul atrial și indicele de masă corporală sau suprafața corporală, constatare opusă unor studii din literatură. Legat de corelațiile dintre strainul global și vârstă, am constatat că la pacienții cu FiA convertită, valoarea strainului de rezervor s-a corelat negativ cu vârsta, lucru care nu s-a identificat în cazul lotului examinat în fibrilație atrială.

În privința influenței sexului asupra parametrilor de deformare miocardică atrială stângă, nu am identificat o variație a valorilor rezervorului între bărbați și femei.

II.6.2.2. Strainul atrial la pacienții cu fibrilație atrială

Am identificat că valorile strainului atrial stâng pentru funcția de rezervor și conduct la pacienții cu FiA sunt semnificativ mai mici comparativ cu subiecții care nu prezintă în antecedentele personale patologice fibrilație atrială.

Această constatare a fost valabilă într-o proporție mai mică și pentru funcția de pompă. De asemenea, am observat diferențe importante ale valorilor parametrilor de deformare între cele două grupe de pacienți examinați de noi. Astfel, la pacienții cu FiA convertită, strainul de rezervor mediu, cât și pentru fiecare secțiune apicală în parte a fost

semnificativ mai mare comparativ cu pacienții examinați în fibrilație atrială ($+20.2 \pm 6.225\%$ versus $+6.505 \pm 2.66\%$; $p < 0.001$). Valoarea strainului mediu a funcției de conduct a fost de asemenea semnificativ mai mare la pacienții cu fibrilație atrială convertită versus cei examinați în ritmul de fibrilație atrială : $-9.01 \pm 4.56\%$, respectiv $-6.5 \pm 2.66\%$ ($p = 0.022$). Spre deosebire de conductul mediu și cel din secțiunea apical 4 camere, unde s-au decelat diferențe semnificative statistic între cele două loturi, pentru celelalte două secțiuni apicale valoarea conductului nu a variat semnificativ ($p = 0.552$, respectiv $p = 0.115$).

În mod surprinzător, strainul sistolic atrial stâng și cel diastolic precoce nu au variat în funcție de tipurile de fibrilație atrială în niciunul dintre loturi, lucru valabil și pentru funcția de pompă în cazul lotului examinat în fibrilație atrială convertită. Din punctul acesta de vedere rezultatele noastre au fost discordante în comparație cu literatura de specialitate, unde s-a identificat faptul că pacienții cu fibrilație atrială persistentă au valori semnificativ scăzute ale rezervorului și conductului versus cei cu episoade paroxistice. În lotul pacienților noștri analizați în fibrilație atrială, media peakului global al rezervorului (ale celor trei secțiuni analizate) a fost de $+6.505 \pm 2.66\%$, valoare apropiată de a celor publicate în literatura de specialitate, neidentificându-se o variație semnificativă în funcție de secțiunile ecografice examinate. Am constatat că parametrii de deformare ai fiecărei funcții atriale s-au corelat semnificativ și pozitiv cu funcția volumetrică corespunzătoare, constatare valabilă și pentru strainul de rezervor și capacitatea de relaxare atrială stângă (LAEI) din secțiunea apical 4 camere la pacienții analizați în fibrilație atrială. Astfel la indivizii din lotul A s-au identificat corelații semnificative între strainul de rezervor și capacitatea de expansiune atrială stângă exprimată volumetric (LAEI) și fracția de ejeție atrială stângă (LAEF). Strainul din diastola precoce s-a asociat cu funcția de conduct exprimată volumetric în secțiunea apical 4 camere.

Gradul de dilatare atrială stângă a influențat în studiul nostru în principal funcțiile de rezervor și pompă, astfel că dilatarea severă atrială s-a asociat cu scăderea semnificativă a funcției de rezervor în ambele loturi, și cu scăderea importantă a capacității contractile atriale la cei examinați în ritm sinusal.

II.6.2.3. Corelațiile dintre parametrii de deformare atrială stângă și funcția diastolică

În privința funcției diastolice, s-a observat că pacienții noștri cu valori mari ale strainului de rezervor au asociat presiuni telediastolice ventriculare stângi mai scăzute

(exprimate prin raportul E/e'), corelație semnificativă pentru pacienții cu fibrilație atrială convertită ($R = -0.430$; $p = 0.016$), dar fără a atinge semnificația statistică în cazul lotului B. Totodată, strainul de rezervor nu a putut să prezică semnificativ un raport $E/e' > 12$ ($p=0.300$), nefiind o variabilă eficientă în această predicție. O funcție mai bună de pompă s-a asociat într-un grad ridicat cu patternul diastolic tip alterarea relaxării ($p<0.001$; $R=-0.601$). Legat de corelațiile strainului de pompă și viteza unde A' determinate prin TDI, s-a observat o asocieră într-un grad moderat între valorile mari ale strainului de pompă cu vitezele mari ale unde A' ($p=0.014$, $R= +0.647$).

II.6.2.4.Importanța parametrilor tradiționali în predicția recurenței fibrilației atriale

Volumul atrial stâng poate fi un bun predictor al recurenței aritmiei mai ales pentru fenotipul de fibrilație atrială persistentă versus forma paroxistică. Diametrul antero-posterior al atrului stâng măsurat prin metoda M-Mode poate să prezică de asemenea succesul procedurii de ablație a venelor pulmonare. Există foarte multe studii care au demonstrat că funcția de rezervor exprimată volumetric poate fi un predictor cheie al recurenței aritmiei post ablație. Funcția pasivă de conduct exprimată volumetric nu se asociază tot atât de puternic cu riscul de reapariție a aritmiei mai ales post ablație.

II.6.2.5.Importanța parametrilor de deformare miocardică în predicția recurenței fibrilației atriale

Postcardioversie, strainul atrial crește treptat, fiind un important predictor al recurenței aritmiei în primele 6 luni de urmărire . În studiul nostru, s-a constatat că strainul atrial stâng de rezervor, poate să prezică semnificativ menținerea ritmului sinusal ($p<0.001$) având o arie de sub curbă în valoare de 0.984 (95% CI: 0.959-1.000), fiind astfel un nivel excelent de predicție.

Conform curbei ROC, valoarea cut-off a strainului de rezervor $> 13.25\%$ a avut o Se de 90.9% și o Sp de 100% pentru predicția menținerii ritmului sinusal

În urma analizei tuturor parametrilor din studiu, prin utilizarea modelului de regresie logistică, am demonstrat că doar strainul atrial din timpul fazei de rezervor, ca singură variabilă a avut cea mai mare putere de predicție a menținerii ritmului sinusal. Concluzia noastră s-a suprapus cu majoritatea rezultatelor din literatura de referință, care a demonstrat ,de asemenea, că strainul atrial stâng sistolic este variabila cu capacitatea

discriminatorie cea mai mare a pacienților ce își mențin ritmul sinusal, fiind un parametru dependent atât de relaxarea și rigiditatea atrială stângă cât și de funcția sistolică a ventriculului stâng, în contrast cu volumele atriale și capacitatea de expansiune atrială stângă exprimată volumetric.

II.6.2.6.Limitele studiului și perspective viitoare

O limită importantă a studiului a fost aceea că pentru calculul strainului atrial stâng a fost utilizat strainul de ventricul. O altă limită a studiului ar fi numărul mic de pacienți incluși pentru a putea identifica pe baza valorilor strainului pe cei cu durată prelungită și recurența frecventă a aritmiei; demarcația mai puțin precisă a funcției de rezervor la pacienții examinați în fibrilație atrială.

Există limite ale reproductibilității măsurătorilor, nefăcându-se o analiză a variabilității interobservator, neexistând un al doilea observator independent.

II.7.Concluziile studiului

1. Valorile strainului atrial stâng pentru funcția de rezervor și conduct la pacienții cu fibrilație atrială sunt semnificativ mai mici comparativ cu subiecții care nu prezintă în antecedentele patologice fibrilație atrială.
2. Strainul fazelor de rezervor și conduct nu a variat în funcție de fenotipul de fibrilație atrială (nou diagnosticată, paroxistică, persistentă,persistentă pe termen lung) nici la pacienții cu fibrilație atrială convertită, nici la cei examinați în fibrilație atrială ($p=0.103$, $p=0.567$, respectiv $p=0.731$).
3. Valoarea medie a strainului de rezervor a fost semnificativ mai mică la pacienții examinați ecografic în timpul ritmului de fibrilație atrială comparativ cu cei examinați în ritm sinusal,dar cu istoric de fibrilație atrială. ($p < 0.001$)
4. Gradul de dilatare atrială stângă a influențat în principal funcțiile de rezervor și pompă, dilatarea severă atrială stângă asociindu-se cu scăderea semnificativă a strainului de rezervor și de pompă , la pacienții ($p=0.031$ respectiv $p=0.021$).
5. Parametrii de strain ale fazelor de rezervor, conduct și pompă s-au corelat semnificativ și pozitiv cu fracțiile volumetrice corespunzătoare: fracția de ejeție a atriului stâng, capacitatea de expansiune atrială din timpul rezervorului, conductul

- și pompa exprimate volumetric ($r = +0.657$, $r = +0.624$, $r = +0.448$, respectiv $r = +0.383$).
6. Pacienții cu fibrilație atrială convertită și funcția rezervorului scăzută au asociat valori mai mari ale presiunilor telediastolice ventriculare stângi exprimate prin raportul E/e' ($p = 0.016$, $r = -0.430$).
 7. Strainul atrial stâng de rezervor nu a putut să prezică valoarea presiunii telediastolice a ventriculului stâng (exprimată prin raportul E/e') atât la pacienții analizați în timpul ritmului sinusal cât și la cei în fibrilație atrială ($p = 0.300$). Astfel, nu s-a putut stabili o interacțiune semnificativă între funcția atrială stângă cuantificată pe baza parametrilor de deformare și funcția diastolică.
 8. Valorile mari ale strainului de pompă s-au corelat cu disfuncția diastolică tip relaxare întârziată și cu viteze mai mari ale unde A' determinate prin metoda TDI ($r = +0.342$ respectiv $r = +0.467$).
 9. Valoarea strainului atrial stâng din timpul fazei de rezervor a fost singura variabilă atât la pacienții cu fibrilație atrială convertită cât și la cei examinați în fibrilație atrială care a putut prezice menținerea ritmului sinusal ($p < 0.001$).
 10. Valoarea cut off a funcției de rezervor atrial stâng mai mare de 13.5% a avut o Se de 90.9% și o Sp de 100% pentru menținerea ritmului sinusal.
 11. Valoarea cut off a strainului de rezervor atrial stâng mai mare de 8.096% la pacienții în ritm sinusal convertit comparativ cu aceeași valoare a acestui parametru cuantificat în ritmul de fibrilație atrială se asociază într-un procent mare cu menținerea ritmului sinusal pe termen lung. Astfel, strainul atrial stâng aduce informații adiționale în vederea stabilirii duratei tratamentului anticoagulant oral, mai ales la pacienții cu fibrilație atrială cu debut recidivant asimptomatic, contribuind la îmbunătățirea scorului CHA₂DS₂-VASc.
 12. Strainul de rezervor atrial stâng a avut valori semnificativ mai mari la pacienții cu fibrilație atrială convertită comparativ cu pacienții examinați în fibrilație atrială. Astfel, se poate lua în discuție ipoteza că tipul de ritm din timpul examinării ecografice poate influența valorile strainului prin contribuția pompei la umplerea ventriculară stângă și îmbunătățirea secundară a elasticității fibrelor atriale o dată cu scăderea volumelor și a presiunii atriale stângi în timpul ciclului cardiac.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Fastl ET, Toben-Gomez C, Crozier A, Whitaker J, Rajani R ,et al. Personalized computational modeling of left atrial geometry and transmural myofiber architecture. *Medical Image Analysis*. 2018;47:180-190.
2. Honarbakhsh S, Schilling R, Orini M, Povedencia R, Keating E, et al. Structural remodeling and conduction velocity dynamics in the human left atrium: Relationship with reentrant mechanism sustaining atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2019;16:18-25.
3. Ibrahim M, Panikker S, Lim E, Markides V, Wong T. Relevance of electrical connectivity between coronary sinus and the left atrial appendage for the intentional electric isolation of the left atrial appendage in treating persistent atrial fibrillation: Insights from the LEIO-AF study. *Heart Rhythm Case Reports*. 2018;4:420-424.
4. Gan CHG, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):29-46.
5. Santos BSA, Kraigher-Krainer E, Gupta KD, Brian C, et al . Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* (2014) 16,1096-1103.
6. Marwick HT. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1313-27.
7. Donal E, Behagel A, Feneon D. Value of the left atrial strain: a highly promising field of investigation . *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):364-72.
8. Rimbas RC, Dulgheru RE, Vinereanu D. Methodological gaps in left atrial function assesment by 2D speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):625-636.
9. Yuda S, Muranaka A, Tetsufi M. Clinical implications of left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography. *Journal of Echocardiography*. 2016; 14(3):104-112.

10. Pathan F, D'Elia N, Nolan TM, Marwick H.T, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:59-70.
11. www.escardio.org
12. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Bullo P, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7-6 (doi:10.1186/1476-7120-7-6).
13. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh JB. Left atrial mechanics: Echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiography.* 2014;27 :463-68.
14. Cacciapuoti F, Paoli VP, Scognamiglio A, Caturano M, Cacciapuoti F. Left atrial longitudinal speckle tracking echocardiography in healthy aging heart. *Journal of Cardiovascular Echography.* 2015, 25
15. Morris AD, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial function analysed by speckle-tracking echocardiography:multicentre study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16:364-372.
16. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial strain rate is a sensitive measures of alterations in atrial phasic function in healthy aging. *Heart.* 2011;97(18):1513-9.
17. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to asses left atrial size,anatomy and function. *Cardiovascular Ultrasound.* 2012,10:4.
18. To ACY, Flamm SD, Marwick TH, Klein AL. Clinical utility of multimodality LA imaging. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4:788-98.
19. Margulescu AD, Rees E, Coulson RM, Rees AD, Vinereanu D, Fraser AG. Do left atrial strain and strain rate reflect intrinsic atrial function, or they determined by left ventricular function? *Kardiologia Polska.* 2015;73,7:539-548.
20. Walters TE, Ellims AH, Kalman MJ. The role of left atrial imaging in management of atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Disease.* 2015; 58: 136-151.
21. Sun JP, Yang Y, Ran G, Wang D, Wai Lee AP,et al. Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle-tracking echocardiography:

Normal values and effects of aging in a large group of normal subjects. *International Journal of Cardiology*. 2013. 168: 3473-3479.

22. Walters TE, Ellims AH, Kalman MJ. The role of left atrial imaging in management of atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Disease*. 2015; 58: 136-151.

23. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, et al. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 220. 2016; 208-213.

24. Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart j*. 2008; 29,1397-1409.

25. Di Salvo G, Caso P, Piccolo RL, Fucso A, Martiniello AR, Russo MG. Myocardial deformation properties predict the maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent onset lone atrial fibrillation- A color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005;112:387-395.

26. Olsen FJ, Bertelsen L, Chantal de Knecht M, Christensen TE, Vejlstrup N, Svendsen JH, et al. Multimodality cardiac imaging for the assessment of left atrial function and association with atrial arrhythmias. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004947.DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.004947.

27. Thomas L., Abhayaratna W. Left atrial reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol Img* . 2017;10:65-77.