

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



***MEMORIA CARDIACĂ POST-CARDIOSTIMULARE: IMPLICAȚII
CLINICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VINEREANU DRAGOȘ

Student-doctorand:

ȘURAN MARIA-CLAUDIA-BERENICE

ANUL 2019

Cuprinsul Tezei

Introducere.....	5
I. Partea generală.....	10
1. Memoria cardiacă la nivel celular.....	10
1.1. Definiții.....	10
1.2. Memorie cardiacă de scurtă și lungă durată.....	11
1.3 Mecanisme celulare de bază implicate în apariția memoriei cardiace	11
1.3.1. Mecanismele formării undei T.....	11
1.3.2. Potențialul de acțiune și canalele ionice implicate în fenomenul de memorie cardiacă	13
1.3.2.1. Potențialul de acțiune.....	13
1.3.2.2. Curentul de potasiu I_{to}	15
1.3.2.3. Canale ionice implicate în apariția memoriei cardiace.....	16
1.3.3. Memoria cardiacă presupune remodelare electrică.....	18
1.3.4. Memoria cardiacă și stretch-ul miocardic	22
1.3.5. Există memorie cardiacă la nivel atrial?	24
2. Aspecte clinice ale memoriei cardiace.....	26
2.1. Aspectul ECG.....	26
2.1.1. Diagnostic diferențial între MC și alte patologii	27
2.1.2. Memoria cardiacă pe ritmuri cu complex QRS larg.....	30
2.1.3. Este memoria cardiacă întotdeauna benignă?.....	31
2.2. Aspecte structurale.....	34
3. Stimularea ventriculară dreaptă septală: anatomie și importanță clinică.....	36
3.1. Elemente de anatomie a ventriculului drept.....	36
3.2. Cardiostimulare septală VD: aspecte clinice.....	36
II. Contribuții personale.....	40
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	40
5. Metodologia generală a cercetării.....	42
6. Criterii ECG de suprafață pot discrimina între memoria cardiacă post- cardiostimulare septală și unde T negative ischemice.....	54

6.1. Introducere	54
6.2. Pacienți și metode.....	54
6.3. Rezultate.....	58
6.4. Discuții	71
6.5. Concluzii.....	75
7. Modificările mecanice regionale, evaluate prin strain longitudinal 2D speckle-tracking, nu se asociază cu memoria cardiacă electrică post-cardiostimulare	76
7.1. Introducere	76
7.2. Pacienți și metode.....	77
7.3. Rezultate.....	81
7.4. Discuții.....	84
7.5. Concluzii	86
8. Concluzii și contribuții personale.....	87
Bibliografie.....	92
Anexe.....	104

Cuprinsul Rezumatului

Introducere.....	4
I. Partea generală.....	5
1. Memoria cardiacă la nivel celular.....	5
2. Aspecte clinice ale memoriei cardiace.....	6
2.1. Aspectul ECG.....	6
2.2. Aspecte structurale.....	8
3. Stimularea ventriculară dreaptă septală: anatomie și importanță clinică.....	8
II. Contribuții personale.....	10
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	10
5. Metodologia generală a cercetării.....	11
6. Criterii ECG de suprafață pot discrimina între memoria cardiacă post- cardiostimulare septală și unde T negative ischemice.....	13
7. Modificările mecanice regionale, evaluate prin strain longitudinal 2D speckle-tracking, nu se asociază cu memoria cardiacă electrică post-cardiostimulare	23
8. Concluzii și contribuții personale.....	29
Bibliografie selecționată.....	32
Anexe.....	37

Introducere

Memoria cardiacă (MC) este definită prin modificări de repolarizare ce apar după încetarea unei perioade de activare ventriculară anormală [1]. Aspectul electrocardiografic tipic este caracterizat prin alterarea vectorului undei T, care tinde să devină similar cu vectorul complexului QRS anormal ce a generat MC.

MC a fost subiectul a numeroase studii până în prezent, care au evaluat multiple fațete ale sale, de la mecanismele moleculare implicate în geneză, până la descrieri în detaliu din punct de vedere electrocardiografic și vectorcardiografic și potențiale consecințe pro-aritmice.

Geneza MC a fost studiată în studii pe modele animale tisulare, printre mecanismele moleculare implicate numărându-se: canalele de potasiu I_{to} , canalele de calciu, joncțiunile GAP și componentelor lor, conexinele. Mai mult, un aspect esențial al MC demonstrat în studii pe modele animale este acela că memoria cardiacă necesită contractilitate miocardică și modificarea stretch-ului local ventricular pentru inițierea cascadei de evenimente celulare menționată anterior. Așadar, deși MC este în sine un fenomen electric, inițierea cascadei de evenimente celulare necesare nu se poate face fără componenta mecanică de contractilitate.

În practică, memoria cardiacă este un fenomen întâlnit relativ frecvent și adesea nerecunoscut sau trecut cu vederea. Cu toate acestea, unele aspecte clinice ale MC dincolo de prezentarea clasică a acesteia rămân interpretabile și deschise la noi cercetări. Astfel, existența sau nu a MC atriale, diagnosticul diferențial între MC și ischemie și potențialul aritmogen al modificărilor de MC în anumite situații sunt subiecte care încă sunt în curs de studiere și care pot avea implicații semnificative pentru practica de zi cu zi.

Lucrarea de față își propune o revizuire a cunoștințelor actuale despre MC de la mecanisme celulare până la aspecte clinice și efectuarea a 2 studii originale ce privesc MC post-cardiostimulare septală.

PARTEA I. PARTEA GENERALĂ

1. Memoria cardiacă la nivel celular

Memoria cardiacă (MC) reprezintă modificări în vectorul și polaritatea undei T, care apar după o perioadă de depolarizare anormală, ca de exemplu cardiostimulare ventriculară. [1,2]

Ceea ce se observă este că după ce depolarizarea anormală încetează, vectorul undei T pe electrocardiogramă (ECG) aproximează vectorul complexului QRS anormal. Termenul de “memorie cardiacă”, a fost conceput de Mauricio Rosenbaum, care formulat în 1982 principiile de bază ale acestui fenomen [1]. MC a fost împărțită de investigatorii inițiali ai acesteia în [3]: MC de scurtă durată (indusă prin 15 minute - 2 ore de stimulare ventriculară, cu modificări care durează minute - ore), și MC de lungă durată (indusă prin 2-3 săptămâni de stimulare, cu durată săptămâni - luni).

Multiple studii privind mecanismele moleculare ale MC pe modele tisulare izolate au arătat ca un element esențial în expresia acesteia îl reprezintă alterarea gradientului transmural al repolarizării, în special modificarea notch-ului potențialului de acțiune. Lipsa notch-ului în celulele epicardice odată cu apariția MC face ca aspectul potențialului de acțiune să se asemene cu cel al celulelor endocardice și susține ipoteza că unul dintre mecanismele MC este modificarea gradientului de voltaj endo-epicardic. [4] O serie de modificări moleculare individuale au fost implicate în geneza MC: canalele de potasiu I_{to} (*transient outward*) [5,6], canale de calciu tip L ($I_{Ca,L}$) [7], angiotensina II, care împreună cu microtubulii, modulează I_{to} [8] și joncțiunile gap cu elementele lor constitutive, conexinele. [9]

Dorim să menționăm încă de la început faptul că datele din aceste studii la nivel molecular nu pot fi transferate în mod direct în clinică; în studii pe subiecți umani cu MC indusă prin cardiostimulare ventriculară, blocarea canalelor de calciu prin diltiazem, sau a receptorilor pentru angiotensină prin losartan nu a avut nici o influență asupra apariției MC. [10]

Câteva studii seminale efectuate pe modele animale au demonstrat faptul că MC post-cardiostimulare presupune remodelare electrică ventriculară. [4,11,12] Astfel, s-a arătat că:

- activarea epicardică a ventriculului stâng în contextul MC a fost întârziată pe baza activării transmurale mai lente; iar această întârziere de activare transmurală a avut

dispersie regională semnificativ mai mare pentru MC decât pentru control, cu maximul aproape de locul de stimulare. [11]

- în regiunile activate cel mai tardiv în timpul stimulării, durata potențialului de acțiune la nivel endo- și epicardic a fost prelungită; mai mult, echipa lui Jeyaraj a demonstrat o creștere semnificativă a strain-ului circumferențial local în regiunile miocardice activate tardiv. [4]

Receptorii pentru stretch miocardic joacă un rol esențial în inducerea MC, lucru demonstrat într-un studiu elegant efectuat de Sosunov et al [13], utilizând inimi de iepure izolate. Autorii au arătat faptul că pentru apariția MC este nevoie de presarcină și de prezența cuplării excitație-contrație, așadar MC nu poate fi considerată un fenomen pur electric, ci necesită contracția cardiacă normală pentru apariție.

Un alt element esențial în studierea MC îl reprezintă acela că modificările de memorie cardiacă nu sunt o consecință a insuficienței cardiace sau ischemiei miocardice, așa cum a fost demonstrat în studii anterioare, care au arătat lipsa fibrozei sau necrozei la evaluare histopatologică [4].

2. Aspecte clinice ale memoriei cardiace

2.1. Aspecte ECG. În practică, MC se regăsește ca modificări ale undei T după perioade de activare ventriculară anormală. Exemplele tipice pentru aceasta din urmă sunt: pre-excitație ventriculară [14], bloc de ramură intermitent [15], cardiostimulare ventriculară [1,2], extrasistole ventriculare frecvente sau tahicardie ventriculară [16], și chiar creșterea duratei complexului QRS după toxicitate la medicație antiaritmică [17].

Pentru clinician, MC apare ca unde T negative în derivațiile unde complexul QRS “anormal” era negativ, și unde T pozitive în derivațiile în care acesta era pozitiv. Aceste modificări pot fi observate doar dacă activarea ventriculară anormală este intermitentă, pentru a permite perioade de activare ventriculară normală (activarea de bază a pacientului) prin sistemul His-Purkinje și a demasca astfel memoria cardiacă. [18].

Studii anterioare au propus algoritmi ECG pentru diferențierea MC post-cardiostimulare apicală de ischemie [2], și de asemenea pentru diferențierea între MC post-tahicardie ventriculară stângă idiopatică și ischemie [16].

Discriminarea între MC și ischemie este un aspect clinic esențial, întrucât unde T negative se pot întâlni în ambele situații, însă managementul pacienților și prognosticul sunt radical diferite între patologii. Diagnosticul diferențial față de ischemie este important în mod particular pentru MC post-cardiostimulare, deoarece ambele patologii se întâlnesc în populații de vârstă similare. Subliniem faptul că până în prezent nu au fost publicate studii care să evalueze diagnosticul diferențial între ischemie și memoria cardiacă post-cardiostimulare din alte poziții de stimulare decât cea apicală (respectiv, poziție septală VD).

MC a fost descrisă în mod tipic ca modificări evidențiabile pe ritm cu complex QRS îngust după *încetarea* unei perioade de activare ventriculară anormală. Aceleași principii ECG rămân valabile și în cazul în care ritmul de bază are complex QRS larg. Aceste exemple de MC se întâlnesc mai rar în practică (de exemplu, după cardiostimulare biventriculară la pacient cu terapie de resincronizare cardiacă și bloc major de ramură stângă de fond [19] sau la pacienți cu multiple anomalii de conducere infra-hisiană intermitente [20]) și necesită o interpretare atentă în cazuri individuale pentru diagnostic diferențial cu alte patologii.

În majoritatea cazurilor, MC este considerată benignă și nu a fost asociată cu risc crescut de aritmii ventriculare la pacienți cu conducere normală. Asocierea cu alți factori de risc pro-aritmici poate însă fi problematică, existând cazuri raportate de tahicardie ventriculară polimorfă asociată cu modificări de MC sub tratament cu Sotalol [21]. În plus, un studiu recent a sugerat că magnitudinea modificărilor de morfologie și ax QRS în timpul blocului atrio-ventricular (modificări de MC așadar) se corelează cu prelungirea QT și riscul de aritmii ventriculare bradi-induse în timpul blocului atrio-ventricular de grad înalt [22]

Excluderea modificărilor histopatologice de tip fibroză în studiile pe modele tisulare animale (deși neconfirmate la oameni din motive lesne de înțeles) semnifică însă absența unui substrat cu potențial aritmogen *pe termen lung*, chiar dacă, așa cum am detaliat anterior, MC poate contribui la aritmogeneză în anumite situații.

2.2 Aspecte structurale. Studii anterioare au dovedit cu certitudine faptul că MC necesită contracție miocardică pentru inițiere, și nu doar modificări în activarea electrică [13]. MC a fost asociată, de asemenea, cu defecte de perfuzie la scintigrafie miocardică într-un studiu mic

efectuat pe pacienți cu MC post-cardiostimulare, modificări însă complet reversibile în mod paralel cu rezoluția MC electrice.

Dacă studii pe modele animale au descris modificări tipice de contractilitate (strain) regional pe modele animale [4], nu au existat studii specifice efectuate pe subiecți umani pentru corelarea MC cu modificări de strain. Posibilitatea ca memoria cardiacă să se însoțească de modificări de contractilitate regionale semnificative la oameni este un subiect de studiu extrem de interesant. Dacă ar fi demonstrat, acesta ar putea ridica întrebarea corelării dispersiei de contractilitate cu o perioadă temporară cu risc crescut de aritmogeneză (perioada modificărilor de MC) în inimi normale structural și cu complex QRS îngust, ceea ce practic nu se întâlnește decât în cazul memoriei cardiace.

3. Stimularea ventriculară dreaptă septală: anatomie și importanță clinică

Din punct de vedere anatomic, ventriculul drept se împarte în: tract de ejeecție, tract de intrare (*inlet*) și apex. Porțiunea septală este orientată către stânga corpului și are la rândul său o parte subvalvulară (tract de ejeecție septal înalt) și una joasă. Aceasta din urmă este locul în care se găsesc trabeculațiile septo-parietale, și este de fapt locul în care se dorește plasarea sondelor VD în poziție “septală înaltă” (poziția subvalvulară nefiind o țintă bună din cauza instabilității sondelor și pragurilor adesea ridicate de stimulare) [23].

În practică, pentru poziționarea septală înaltă a sondei de VD există tehnici de implant descrise în studii anterioare [23], care utilizează sonde cu fixare activă, cu un stilet pre-format cu angulație distală posterioară, și criterii fluoroscopice intraprocedurale pentru confirmare imagistică. Această tehnică a fost dovedită ca și sigură din punct de vedere al incidenței complicațiilor.

În mod clasic, sondele de stimulare endocardică VD au fost plasate la nivel apical, poziție în care se pot implanta de rutină atât sonde cu fixare pasivă, cât și sonde cu fixare activă. Această poziționare se însoțește însă de un grad de dissincronism de contracție intra- și interventricular, care poate conduce la remodelare, scăderea fracției de ejeecție VS și agravarea insuficienței cardiace, efecte pe fracția de ejeecție și insuficiență cardiacă cu semnificație clinică la pacienți cu disfuncție sistolică VS preexistentă semnificativă, dar rezultate de semnificație clinică incertă

pentru pacienți cu fracție de ejeție VS normală sau prezervată. [24] Studii recente privind evaluarea ecocardiografică subclinică prin metode speciale (speckle-tracking) la pacienți cu fracție de ejeție VS prezervată, au arătat că stimularea VD apicală produce un grad mai mare de dissincronism intra- și inter-ventricular, comparativ cu stimularea VD septală, însă cu alterarea minimă sau fără alterarea fracției de ejeție VS și fără agravare clinică. [25,26]

PARTEA II – CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteze de lucru și obiective generale

Majoritatea studiilor legate de memoria cardiacă post-cardiostimulare permanentă la subiecți umani au fost realizate pentru cardiostimulare de la nivelul apexului ventricular drept (VD) [2, 10]. Pentru cardiostimulare permanentă cu sonda ventriculară dreaptă situată la nivel septal, însă, nu au existat studii dedicate care să descrie aspectul memoriei post-cardiostimulare și nici posibilitatea diagnosticului diferențial între aceasta și ischemie.

Având în vedere faptul că în multe centre din lume și din țară poziția septală a devenit mai comună [27] (în unele centre fiind poziția considerată standard și utilizată pentru mai mult de 60% dintre implanturi), considerăm că aspectul ECG al memoriei de undă T post-cardiostimulare și posibilitatea diferențierii dintre aceasta și ischemie este unul deosebit de important. În plus, nu au existat studii care să investigheze potențiala afectare subclinică miocardică prin metode ecocardiografice speciale la pacienți cu memorie cardiacă post-cardiostimulare. Câteva studii efectuate pe modele animale [4] au observat în trecut modificări de strain regional (utilizând “MRI tagging”) care au însoțit memoria cardiacă post-cardiostimulare.

În concluzie, obiectivele acestei lucrări sunt:

- **Obiectivul principal** este reprezentat de studiul electrocardiografic al memoriei cardiace post-cardiostimulare septală și diferențierea acesteia față de ischemie miocardică.
- **Obiectivul secundar** este reprezentat de studiul modificărilor regionale de cinetica la pacienți cu memorie post-cardiostimulare septală, evaluat prin ecocardiografie speckle-tracking.

5. Metodologia generală a cercetării

În realizarea acestui studiu, am analizat un grup principal de pacienți (denumit grupul pacienților de memorie cardiacă, MC) cărora le-a fost indusă memorie de undă T post-cardiostimulare septală ventriculară dreaptă. Studiul a fost aprobat de comitetul local de etică și toți pacienții au semnat un consimțământ informat la înrolarea în studiu.

Acest grup de pacienți a constat în 23 de pacienți cu stimulatoare cardiace bicamerale implantate în clinica noastră în indicații clinice (sindrom bradi-tahi sau disfuncție sinusală [28]) înrolați de-a lungul unei perioade de 3 ani, între iunie 2014 și aprilie 2017.

Criteriile de includere și excludere sunt prezentate în tabelul 5.1.

Criterii de includere	Criterii de excludere
Poziția septală a sondei de cardiostimulare ventriculare drepte	Tulburări de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară (inclusiv blocuri de ramură și hemiblocuri) pe ECG de bază, cu excepția blocului atrioventricular de grad I
Atrii în ritm sinus al pe durata studiului	Anomalii de segment ST sau undă T de orice cauză
Nevoie estimată de stimulare ventriculară de <10% în primele 2 luni după înrolare	Simptome înalt sugestive pentru ischemie miocardică
	Test ecocardiografic de stres la cardiostimulare pozitiv
	Stenoze coronariene semnificative, în cazul în care pacientul a avut coronarografie efectuată anterior în indicație clinică
	Disfuncție sistolică semnificativă de ventricul stâng
	Valvulopatii severe sau insuficiență cardiacă severă (clasă NYHA III sau IV)

Tabel 5.1. Criterii de includere și excludere pentru grupul pacienților MC.

Poziția sondei de stimulare VD

La toți pacienții, poziția sondei ventriculare drepte a fost septală (septală înaltă sau medio-septală), evaluată fluoroscopic la implant [23], conform criteriilor utilizate în multiple studii precedente. Ulterior, poziția septală a sondei ventriculare a fost confirmată prin ecocardiografie 3D conform unui protocol publicat anterior [29]. Ecografia 3D a fost utilizată ca metodă adjuvantă în studiul nostru, și menționăm că majoritatea studiilor privind aspecte ale stimulării VD septale au folosit doar criteriile fluoroscopice menționate anterior.

Excluderea ischemiei

Excluderea ischemiei în grupul MC s-a făcut prin analiza atentă a istoricului și ECG de bază, plus un test non invaziv de stres. Am optat pentru testul de stres ecografic la stimulare (*pacing echocardiographic stress test*, PASE), care a fost efectuat conform cu protocoale publicate anterior [30]. Un singur pacient a fost exclus de la participarea în studiu pe baza testului PASE pozitiv.

Protocol de evaluare

Grupul pacienților MC a fost evaluat în 5 vizite de studiu. La vizita 1 (“inițială”), am colectat istoric, inclusiv toată medicația curentă, și s-au efectuat ECG, examen clinic și ecocardiografie. Programarea stimulatorului pentru ECG de bază a fost AAI, pentru a asigura activarea ventriculară în întregime pe calea normală nodo-hisiană. Stimulatorul a fost ulterior reprogramat în mod DDD cu interval AV scurt, pentru a obține captură ventriculară completă, și s-a repetat un ECG cu această programare.

Vizitele 2 și 3 au fost efectuate după 1 și, respectiv, 2 săptămâni de stimulare. Aceste vizite au constatat în ECG pentru evaluarea modificărilor de memorie cardiacă (efectuat după reprogramare temporară în mod AAI). În plus, la vizita 3 (“maximum de MC”) s-au efectuat și un ECG cu complexe QRS stimulate, și ecografiile cardiace cu fiecare dintre programări (pentru a obține ecocardiografie “de memorie” și ecocardiografie cu complexe QRS stimulate). Interogarea stimulatorului s-a făcut la fiecare vizita, pentru a asigura stimulare ventriculară în >95% din timp după vizita 1.

După vizita 3, stimulatorul a rămas programat AAI sau DDD cu interval AV lung (sau DDD cu algoritmi pentru reducerea stimulării ventriculare drepte unde au fost disponibili), pentru a asigura activare ventriculară pe calea normală nodo-hisiană. Vizitele 4 și 5 au fost efectuate la 1 și respectiv 4 săptămâni după vizita 3. Interogarea stimulatorului s-a făcut la

fiecare vizită, pentru a asigura stimulare ventriculară <10% din timp după vizita 3. În plus, la vizitele 1, 3 și 5 s-a recoltat ionogramă serică pentru a exclude diselectrolitemii.

Pacienții au fost monitorizați cu privire la eventuale simptome, și nici un pacient din grupul de studiu nu a raportat simptome semnificative. După programarea stimulatorului în mod DDD cu interval AV scurt la vizita 3, umplerea ventriculară stângă a fost evaluată prin ecocardiografie (Doppler pulsat transmitral) pentru a asigura o umplere adecvată.

Grupul de pacienți MC a fost utilizat în ambele sub-studii ale acestei lucrări, iar protocoalele specifice fiecăruia dintre sub-studiile lucrării de față sunt detaliate în continuare.

6. Criterii ECG de suprafață pot discrimina între memoria cardiacă post-cardiostimulare septală și unde T negative ischemice

6.1. Introducere.

Diagnosticul diferențial între memoria cardiacă (care este considerată în majoritatea cazurilor un fenomen benign [31]) și undele T negative ischemice (TNI) este importantă din punct de vedere clinic, deoarece populațiile de pacienți pentru aceste condiții sunt similare și ambele sunt întâlnite frecvent. Studii precedente au analizat aspectul ECG și diagnosticul diferențial între memorie post-cardiostimulare și ischemie doar pentru poziția septală a sondei de stimulare ventriculară drepte [2]. Pentru poziția septală, însă (care a devenit din ce în ce mai utilizată recent [27]), nu există date privind diferențierea între memorie și ischemie.

Obiectiv. Obiectivul acestui sub-studiu îl reprezintă descrierea detaliată a memoriei cardiace post-cardiostimulare septală pe ECG de suprafață, și formularea unui algoritm de diferențiere ECG între memoria cardiacă post-cardiostimulare septală și TNI.

6.2. Materiale și metode

Pacienți. Am analizat două grupuri de pacienți: un grup de memorie cardiacă (MC) și un grup de ischemie (IS). Studiul a fost aprobat de comitetul local de etică și toți pacienții au semnat un consimțământ informat la înrolarea în studiu.

Grupul MC a constatat în 23 de pacienți cu stimulator cardiac bicameral, înrolați și evaluați după criteriile detaliate în Capitolul 5.

Toate ECG de studiu au fost efectuate de către aceeași persoană (asistenta de studiu), folosind un electrocardiograf Cardiofax M (Nihon Cohden, Japonia), cu înregistrare 12-derivații

standard, cu viteză de derulare a hârtiei de 25 mm/s și scală de 10 mm/mV. Toate măsurătorile pentru analiza finală au fost efectuate de către același cercetător, *blinded* la informațiile pacienților. Pentru fiecare ECG, am măsurat: frecvență cardiacă, interval PR, durată QRS, intervale QT și QTc (formula Bazett), amplitudinea și polaritatea undei T în fiecare derivație (măsurătoare manuală de la vârful sau nadirul undei T până la linia izoelectrică), și axele QRS și undei T în plan frontal (măsurătoare automată verificată de către operator). Unda T a fost clasificată ca pozitivă dacă componenta pozitivă a fost >0.05 mV și nu a existat componentă negativă; ca negativă dacă a fost negativă sau bifazică cu componenta negativă >0.05 mV; și ca izoelectrică dacă nici componenta pozitivă și nici cea negativă au fost >0.05 mV.

Criterii de includere	Criterii de excludere
Unde T negative ischemice în cel puțin 2 derivații adiacente, fără deviere de segment ST >0.1 mV	Tulburări de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară (inclusiv blocuri de ramură și hemiblocuri) pe ECG de bază, cu excepția blocului atrioventricular de grad I
Atrii în ritm sinusal pe durata studiului	Unde T negative patologice de alte cauze
Stenoze semnificative ($\geq 70\%$) a cel puțin o arteră coronară la coronarografie	Unde Q patologice

Tabel 6.1. Criterii de includere și excludere pentru grupul pacienților IS.

Grupul pacienților de ischemie miocardică (IS) a constat în 26 de pacienți, înrolați dintre pacienții internați cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST [32], și care au efectuat coronarografie în clinica noastră între iunie 2014 și august 2017. Criteriile de includere și excludere pentru grupul IS se regăsesc în Tabelul 6.1. Protocolul de studiu pentru grupul IS a constat într-o singură evaluare, cu colectarea de istoric detaliat, examen clinic, medicația curentă, analize de sânge de bază, evaluarea ecocardiografică a fracției de ejeție a ventriculului stâng (prin ecocardiografie) și ECG (analizate conform aceluiași criterii ca și pentru grupul MC). Ulterior, grupul pacienților IS a fost sub-împărțit în 3 subgrupuri, în funcție de artera coronară considerată reponsabilă de sindromul coronarian acut: interventriculară anterioară (IVA), circumflexă (Cx) și artera coronară dreaptă (CD).

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS versiunea 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Statele Unite ale Americii) pentru variabile non-angulare (“independent-samples t-test” pentru variabile continue și “Chi-square test” pentru variabile categorice), și cu Oriana 4.02 (KCS Inc., Regatul Unit al Marii Britanii) pentru analiza variabilelor angulare (“Watson-Williams F test”). O valoare p de <0.05 a fost considerată semnificativă.

6.3. Rezultate

Grupul MC a constatat în 23 pacienți, 18 femei, vârsta medie 68 ± 12 ani. Morfologia complexului QRS în timpul stimulării DDD a fost caracterizată prin ax inferior în planul frontal ($85.0 \pm 26.9^\circ$), o deflexiune negativă inițială în derivația DI la 12 din 23 pacienți (52%) și foarte puțini pacienți cu QRS crestă (*notching*) în derivațiile inferioare (doar 2 din 23 pacienți, 9%).

Toți pacienții au prezentat modificări de undă T compatibile cu memoria cardiacă post-cardiostimulare. Nu au existat modificări semnificative între vizite pentru grupul MC în ceea ce privește frecvența cardiacă, intervalul PR, axul complexului QRS, durata complexului QRS, sau intervalul QT corectat (QTc) (Tabelul 6.2).

Axul undei T în plan frontal a arătat următoarele caracteristici (Tabelul 6.2): (1) după o săptămână de stimulare (vizita 2), axul undei T s-a modificat semnificativ față de vizita 1 ($p < 0.01$), cu deviere inferioară; (2) la vizita 3, axul undei T a prezentat devierea cea mai marcată față de vizita 1 ($p < 0.01$), simiar cu valoarea axului complexului QRS stimulat (ax unda T la vizita 3 = $75.8 \pm 18.5^\circ$, ax complex QRS stimulat = $82.7 \pm 30.1^\circ$, $r = 0.63$); (3) la vizita 4, diferența în ceea ce privește axul undei T a rămas semnificativă față de valoarea de bază ($p = 0.002$); (4) la vizita 5, axul undei T a revenit la valoare similară cu cea de la vizita 1 ($p = 0.48$).

Undele T negative din derivațiile precordiale au avut următoarele caracteristici (vezi Tabel 6.3): (1) numărul de unde T negative din derivațiile precordiale a crescut de la vizita 1 (0.65 ± 0.78 , mediană=1, range 0 - 3) la vizita 3 (2.7 ± 1.36 , mediană=2, range 1 - 5); (2) unda T minimă (cea mai negativă) din derivațiile precordiale a fost semnificativ mai negativă la vizita 3 decât la vizita 1; (3) la vizita 4, ambele modificări menționate mai sus au revenit la valori similare cu cele de la vizita 1 (în mare parte reversibile la o săptămână de la oprirea stimulării).

Tratamentul medicamentos cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA)/blocați de receptori pentru angiotensină (BRA) sau blocați de canale de calciu (BCC) nu au influențat apariția MC, evaluată prin amplitudinea undei T precordiale minime și axul undei T.

Parametru	Memorie cardiacă					Stimulare DDD
	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3	Vizita 4	Vizita 5	
FC (/min)	66 ± 29	63 ± 6	64 ± 6	64 ± 8	65 ± 8	66 ± 8
Interval PR (ms)	180 ± 35	189 ± 41	187 ± 37	189 ± 38	184 ± 34	129 ± 24*
Durată QRS (ms)	91 ± 7	92 ± 8	91 ± 7	92 ± 9	93 ± 8	139 ± 12*
Interval QTc (ms)	432 ± 29	436 ± 27	440 ± 24	431 ± 26	437 ± 29	465 ± 26*
Ax QRS (°)	23.2 ± 33.2	15.2 ± 32.0	14.0 ± 30.1	17.8 ± 31.5	19.7 ± 31.5	85.0 ± 26.9*
Ax undă T (°)	39.6 ± 22.8	71.4 ± 15.4*	75.8 ± 18.5*	54.3 ± 16.6*	43.7 ± 15.8	29.1 ± 63.6
Undă T precordială minimă (mV)	-0.03 ± 0.09	-0.23 ± 0.18*	-0.26 ± 0.17*	-0.05 ± 0.10	-0.02 ± 0.11	n/a
Număr de unde T negative în precordiale	0.65 ± 0.78	2.52 ± 1.53*	2.70 ± 1.36*	0.90 ± 0.83	0.61 ± 0.58	n/a

Tabel 6.2. Parametrii ECG pentru fiecare vizită în grupul de memorie cardiacă, și în timpul stimulării DDD. MC= memorie cardiacă. * $p < 0.05$ comparativ cu valoarea de bază (vizita 1). FC=frecvență cardiacă.

Grupul IS și modificările de MC versus ischemie

Grupul IS a constatat în 26 de pacienți, dintre care 13 femei, cu vârsta medie 57 ± 10 ani. Dintre aceștia, 17 au fost încadrați în grupul IVA, 4 în grupul Cx și 5 în grupul CD. În grupul IS, 10 dintre cei 26 de pacienți (38%) au avut boală multivasculară. Pentru diferențierea MC de ischemie, am comparat ECG-urile la maxim de memorie cardiacă (vizita 3, după 2 săptămâni

de stimulare) cu ECG-urile grupului IS (Tabelul 6.3). Axa complexului QRS nu a fost semnificativ diferită între grupurile MC și IS. Axa undei T a diferit semnificativ între grupurile MC și IS, în special pe baza subgrupurilor Cx și CD, care au prezentat deviere axială stângă (Figura 6.1).

MC versus ischemie. Modificările axei undei T în plan frontal pot diferenția între MC și ischemie în teritoriul CD/ Cx. Toți pacienții din lotul MC au prezentat unde T pozitive în derivația aVF, spre deosebire de grupurile CD și Cx în care nici un pacient nu a avut această caracteristică ($p < 0.001$) – vezi Tabel 6.4. MC nu a putut fi diferențiată de ischemie în teritoriul IVA pe baza axei undei T în plan frontal. Combinația dintre (amplitudinea undei T în aVF $\geq$ valoarea absolută a undei T precordiale minime) sau (T pozitiv în V5 și pozitiv/ izoelectric în DI) a fost întâlnită la 21/23 (91%) dintre pacienții MC și 2/17 (12%) dintre pacienții IVA ($p < 0.001$).

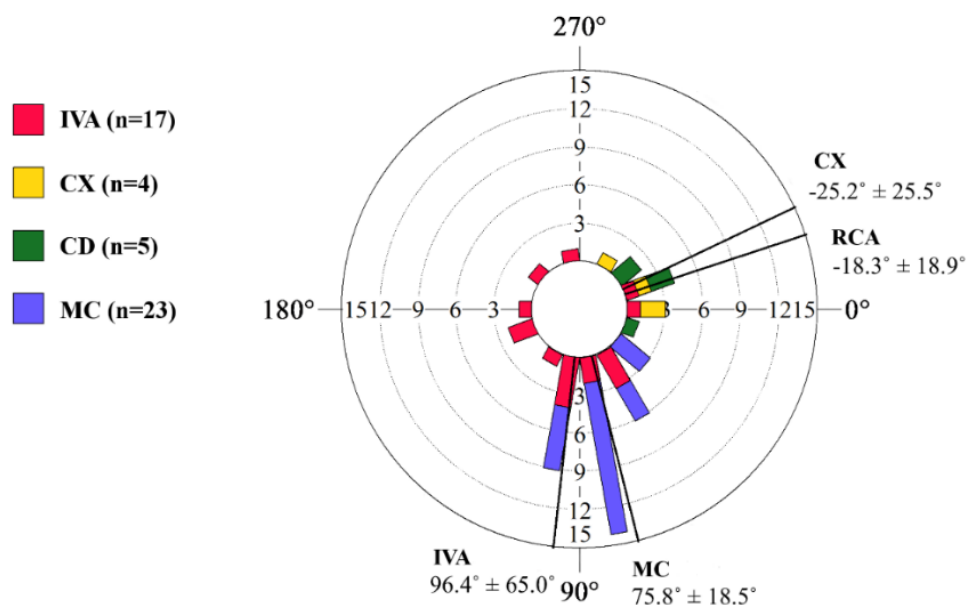


Figura 6.1. Histograma circulară a axelor undelor T în plan frontal în grupul de memorie cardiacă la vizita 3 și în sub-grupurile de ischemie, cu reprezentarea mediei fiecărui grup. Axul undei T a diferit semnificativ între grupul de memorie cardiacă și sub-grupurile CD și Cx. CD=arteră coronară dreaptă, Cx=arteră circumflexă, IVA=arteră interventriculară anterioară, MC=memorie cardiacă.

Prin combinarea criteriilor de mai sus, am obținut criteriile finale de diferențiere între MC și ischemie (Figura 6.2, algoritm în Figura 6.3): (1) T pozitiv în aVF, și (2) (i) amplitudinea undei T în aVF $\geq$ valoarea absolută a undei T precordiale minime, sau (ii) T pozitiv în V5 și pozitiv/izoelectric în DI. Aceste criterii au discriminat MC față de întreg lotul de ischemie cu sensibilitate de 91% (interval de confidență 95% = 72% - 99%) și specificitate de 92% (interval de confidență 95% = 75% - 99%).

Menționăm, de asemenea, că aceste criterii au fost valide cu acuratețe similară sau mai bună și pentru discriminarea între MC și ischemie și la vizitele intermediare din protocolul de studiu MC: vizita 2 (23/23 vs. 2/26; $p < 0.001$) și vizita 4 (22/22 vs. 2/26; $p < 0.001$).

Acuratețea măsurătorilor (“reliability”) a fost testată pe un set de 15 ECG-uri, efectuându-se măsuratori în mod “blind” de către 2 cercetători din grupul nostru. Coeficientul de Corelare Intraclasă (“Intraclass Correlation Coefficient”) pentru axa undei T, axa complexului QRS și amplitudinea undei T a fost >0.96 pentru toate măsurătorile.

Parametru	Maxim MC (N=23)	Ischemie			
		Toate (N=26)	IVA (N=17)	Cx (N=4)	CD (N=5)
Frecvență cardiacă (/min)	64 $\pm$ 6	69 $\pm$ 8*	69 $\pm$ 8*	67 $\pm$ 8	69 $\pm$ 9
Interval PR (ms)	187 $\pm$ 37	162 $\pm$ 20*	163 $\pm$ 23*	159 $\pm$ 25	161 $\pm$ 20*
Durată QRS (ms)	91 $\pm$ 7	93 $\pm$ 8	91 $\pm$ 7	89 $\pm$ 3	96 $\pm$ 7
Interval QTc (ms)	440 $\pm$ 24	440 $\pm$ 35	450 $\pm$ 40	414 $\pm$ 7	430 $\pm$ 13
Ax QRS (°)	14.0 $\pm$ 30.1	24.7 $\pm$ 30.0	26.0 $\pm$ 32.7	20.3 $\pm$ 19.8	24.2 $\pm$ 26.6
Ax undă T (°)	75.8 $\pm$ 18.5	40.8 $\pm$ 83.6*	96.4 $\pm$ 65.0	-25.2 $\pm$ 25.5*	-18.3 $\pm$ 18.9*
T prec min (mV)	-0.26 $\pm$ 0.17	-0.33 $\pm$ 0.33	-0.50 $\pm$ 0.28*	-0.01 $\pm$ 0.10*	-0.01 $\pm$ 0.10*
Nr T prec	2.70 $\pm$ 1.36	3.27 $\pm$ 2.27	4.59 $\pm$ 1.46*	0.75 $\pm$ 0.96*	0.80 $\pm$ 1.30*

Tabel 6.3. Comparatie între parametrii ECG între grupul de memorie cardiacă și cel de ischemie. CD=arteră coronară dreaptă, Cx=arteră circumflexă, IVA=arteră interventriculară anterioară, MC=memorie cardiacă, Nr T prec=Număr de unde T negative în precordiale, T prec min=undă T precordială minimă(cea mai negativă). * $p < 0.05$ comparativ cu MC.

Grup	Polaritatea undei T	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
MC (N=23)	+	16	23	22	0	4	23	0	3	12	16	19	21
	0	3	0	1	0	2	0	3	1	0	0	0	1
	-	4	0	0	23	17	0	20	19	11	7	4	1
IVA (N=17)	+	8	12	14	6	4	13	6	1	1	2	3	10
	0	2	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	-	7	4	2	9	12	3	11	16	16	15	14	7
Cx (N=4)	+	4	3	0	0	4	0	4	4	4	4	3	2
	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	-	0	1	4	3	0	4	0	0	0	0	1	2
CD (N=5)	+	4	1	0	0	5	0	3	5	5	4	4	4
	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	-	1	2	4	5	0	5	1	0	0	1	1	1

Tabel 6.4. Polaritățile undelor T (reprezentate ca număr de pacienți) în fiecare dintre cele 12 derivații ECG standard, pentru grupul de memorie cardiacă și pentru sub-grupurile de ischemie. CD=arteră coronară dreaptă, Cx=arteră circumflexă, IVA=arteră interventriculară anterioară, MC=memorie cardiacă, “+” = pozitiv, “0” = izoelectric, “-” = negativ.

6.4 Discuție

Studiul nostru a arătat că modificările de MC post-cardiostimulare septală sunt vizibile pe ECG după o săptămână de stimulare ventriculară, încep să dispară în mai puțin de o săptămână după oprirea stimulării și sunt complet reversibile în sub 4 săptămâni de la oprirea stimulării. O combinație de criterii ECG de suprafață au diferențiat MC post-cardiostimulare septală de unde T negative ischemice, cu sensibilitate și specificitate înalte, pe baza axei undei T în plan frontal, analiza amplitudinii undei T în plan transversal versus frontal și polaritatea undei T în derivațiile laterale.

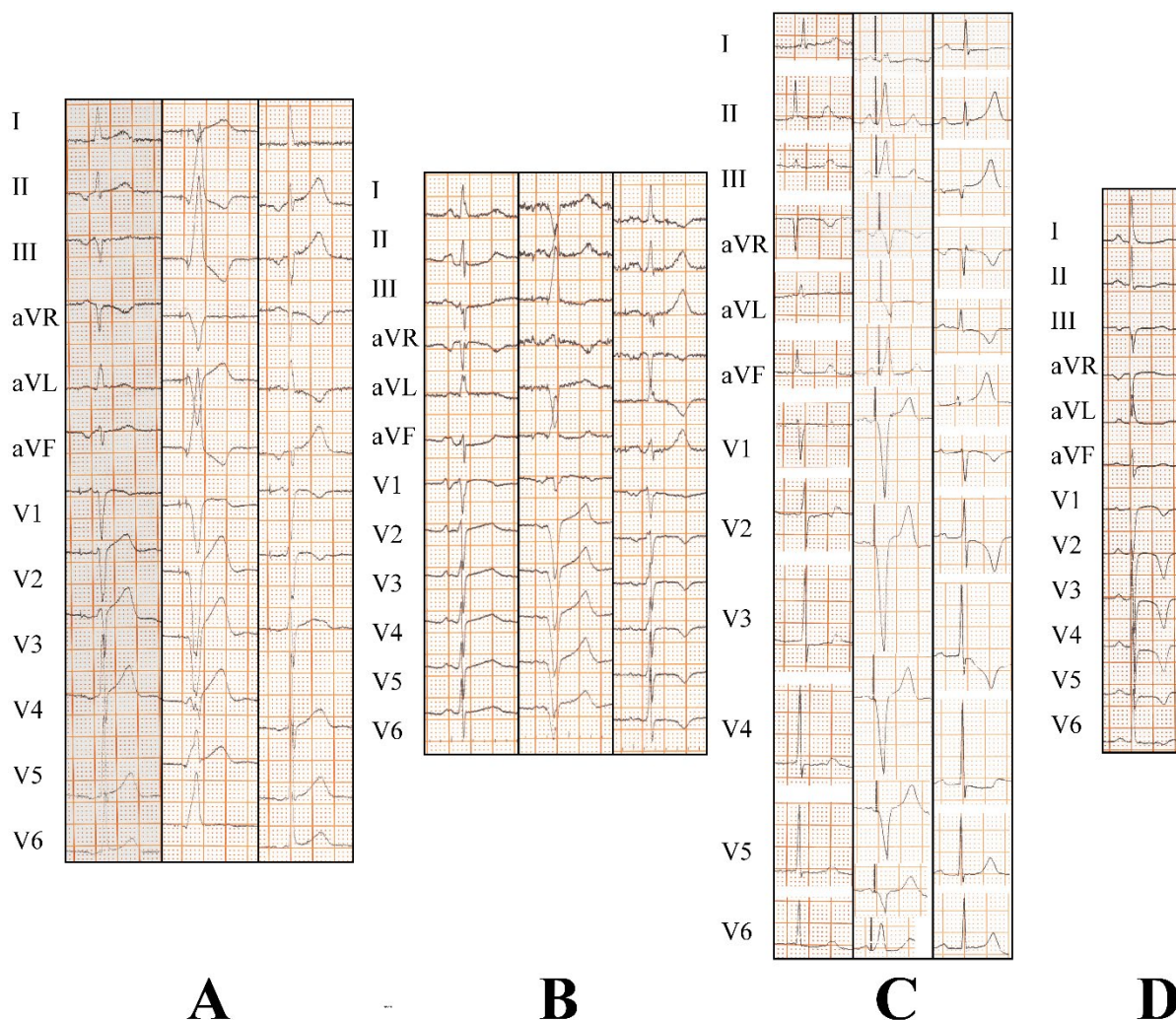


Figura 6.2. Trasee ECG (viteză de 25 mm/s, scală 10 mm/mV) de la 3 pacienți din grupul de memorie cardiacă (A, B și C), arătând, în ordine, ECG de bază, ECG în timpul cardiostimulării DDD cu interval AV scurt și memorie cardiacă după 2 săptămâni de stimulare. Toate ECG de MC au unde T pozitive în aVF. În plus, traseele ECG de MC pentru exemplele A și B îndeplinesc criteriul de amplitudine a unei T în aVF $\geq$ valoarea absolută a unei T minime (cea mai negativă) din derivațiile precordiale, în timp de exemplul C îndeplinește criteriul unei T pozitive în V5 și unei T pozitive/ izoelectrice în DI. Porțiunea D a imaginii arată un exemplu de ischemie în teritoriul IVA. Acesta are și el undă T pozitivă în aVF, dar nu îndeplinește nici unul dintre celelalte 2 criterii de diagnostic diferențial și ar fi clasificat corect ca și ischemie. IVA=arteră interventriculară anterioară, MC=memorie cardiacă.

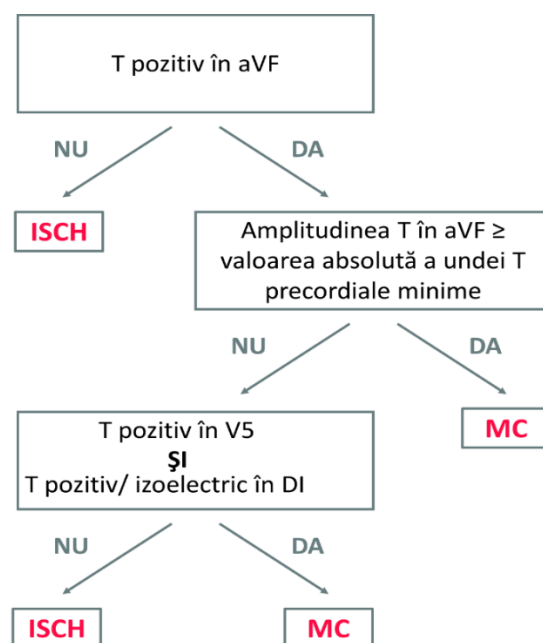


Figura 6.3. Algoritmului ECG de diagnostic diferențial între memorie cardiacă post-cardiostimulare septală și ischemie. MC=memorie cardiacă; ISCH=ischemie.

Rezultatele care privesc modificările în timp ale MC post-cardiostimulare în studiul nostru sunt comparabile cu cele din alte studii anterioare [33]. Studii experimentale in vitro au arătat în trecut că MC poate fi diminuată sau abolită de BCC sau BRA [34, 35]. Spre deosebire de acestea, însă, un studiu efectuat pe subiecți umani nu a reprodus aceste modificări în clinică (medicația cu losartan sau diltiazem nu a influențat apariția MC post-cardiostimulare) [10]. Similar, nici în studiul nostru MC nu a fost influențată de tratament cu IECA/ BRA sau BCC.

MC versus ischemie. Axa unei T în plan frontal a putut discrimina cu ușurință între MC post-cardiostimulare septală (ax inferior, undă T pozitivă în aVF) și ischemie de perete inferior (ischemie în teritoriul CD/ Cx – deviere axială stângă, undă T negativă sau izoelectrică în aVF). Spre deosebire de aceasta, diferențierea între MC și ischemie de perete anterior (IVA) a fost dificilă, necesitând criterii ECG multiple, legate de orientarea 3D a vectorului unei T.

MC post-cardiostimulare septală versus MC post-cardiostimulare apicală. Într-un studiu publicat în 2005, privind diferențierea între MC post-cardiostimulare apicală VD și ischemie, Shvilkin et al [22] au formulat 3 criterii care au discriminat MC față de ischemie cu sensibilitate de 92% și specificitate de 100%: (1) undă T pozitivă în aVL, (2) undă T pozitivă sau izoelectrică în DI, și (3) undă T negativă cea mai amplă din derivațiile precordiale > undă T negativă din

DIII. Pentru MC post-stimulare septală, ne așteptăm din start că aceste criterii nu pot fi valide, având în vedere faptul că axa undei T de MC se apropie prin definiție de axa complexului QRS stimulat, care este radical diferită pentru stimularea de la nivel apical VD față de stimularea VD septală.

Limitările studiului. O prima limită a studiului nostru o reprezintă numărul relativ mic de pacienți, dar menționăm că studiile anterioare privind modificări de MC au avut număr de pacienți similar sau mai mic. Numărul mic de pacienți a fost consecință utilizării de criterii stricte de includere și excludere pentru ambele grupuri, cu scopul limitării potențialelor surse de confuzie. A doua limitare semnificativă este aceea că aceste concluzii nu pot fi aplicate pacienților care au și alte cauze de unde T negative, cum ar fi hipertrofie, blocuri majore de ramură, sau pacienților cu o combinație de MC și ischemie. Rolul altor cauze de modificări de undă T pe ECG asupra MC poate fi subiectul unor studii viitoare. Între timp, prezența de simptome de ischemie la pacienți cu stimulatoare cardiace trebuie evaluată cu grijă. În al treilea rând, excluderea ischemiei miocardice în grupul MC a fost făcută prin evaluarea suplimentară cu un test non-invaziv de stres, întrucât nu am putut justifica din punct de vedere etic coronarografie în absența indicației clinice. Evaluarea ischemiei în acest grup de pacienți cu incompetență cronotropă este relativ dificilă, iar testele de stres bazate pe tahicardizare la efort fizic sau Dobutamină sunt în mare parte inaplicabile. Este probabil că acesta a fost motivul pentru care studiile anterioare privind modificări de MC la subiecți umani nu au inclus nici ele o explorare a ischemiei mai detaliată decât simptome și ECG de repaus.

6.5 Concluzie. Studiul nostru concluzionează că discriminarea între MC post-cardiostimulare septală și ischemie miocardică se poate face pe baza unor criterii de ECG de suprafață cu sensibilitate și specificitate înalte. Acest algoritm ECG relativ simplu ar putea fi utilizat în practică, inclusiv în evaluarea în urgență a pacienților, în plus față de recomandările de ghid, pentru diagnostic diferențial între ischemie miocardică și o situație benignă.

7. Modificările mecanice regionale, evaluate prin strain longitudinal 2D speckle-tracking, nu se asociază cu memoria cardiacă electrică post-cardiostimulare

7.1. Introducere

Studii efectuate anterior pe modele animale au arătat că memoria cardiacă post-cardiostimulare este strâns legată de activarea receptorilor de stretch și se poate însoți de modificări în durata potențialului de acțiune și de modificări de strain miocardic regional. Astfel, un studiu efectuat pe model canin in vivo a demonstrat modificări ale duratei potențialului local de acțiune și creșterea strain-ului circumferențial regional, evaluat prin tagging de rezonanță magnetică (IRM), în segmentele miocardice situate “opus” față de poziția sondei de stimulare [4]. Mai mult, un studiu pe inimi izolate de iepure a arătat concludent implicarea esențială a receptorilor de stretch în inițierea cascadei de modificări tipice memoriei cardiace [13].

Obiectivul acestui sub-studiu din lucrarea de față l-a constituit evaluarea modificărilor regionale de strain ventricular stâng (VS) la subiecți umani cu MC post-cardiostimulare. Astfel, prin ecocardiografie speckle-tracking 2D (EST 2D), am testat ipoteza conform căreia MC indusă de stimulare ventriculară dreaptă s-ar însoți de strain longitudinal (SL) miocardic și timp-la-maxim de strain longitudinal (*time-to-peak longitudinal strain*, TTP-LS) crescute în segmentele miocardice activate tardiv în timpul stimulării ventriculare.

7.2. Materiale și metode

Pacienți. Acest studiu a fost aprobat de comisia locală de etică, și toți pacienții din studiu au semnat un formular de consimțământ informat la înrolare. Dintre cei 23 de pacienți ai lotului de MC cu criteriile de includere și excludere menționate în Capitolul 5, în studiul ecocardiografic au fost incluși doar 20 de pacienți, după ce 3 pacienți au fost excluși din cauza ferestrelor acustice suboptimale pentru analiză.

Am exclus ischemia miocardică pe baza anamnezei, ECG de repaus și a unui test de stres noninvaziv, conform protocolului sumarizat în Capitolul 5.

După înrolarea în studiu, s-au efectuat ecografiile la 3 momente (3 dintre vizitele de studiu din protocolul general): vizita 1 (inițială), cand s-a efectuat ecocardiografie de bază; vizita 3 (maximul de MC, după 2 săptămâni de stimulare VD în mod DDD cu interval AV scurt), când s-a efectuat ecografie în mod stimulat (DDD) și ecografie pentru evaluarea modificărilor de MC

(dupa reprogramarea stimulatorului în mod AAI); și vizita 5 (finală), când s-a efectuat ecocardiografia de final.

Ecocardiografia. Toate ecocardiografiile au fost efectuate folosind un singur ecograf, GE Vivid-9 (General Electric, Horten, Norvegia), cu o sondă de 2.5 MHz. Pacienții au fost examinați în poziție de decubit lateral stâng și s-au înregistrat imagini în mișcare din ferestrele parasternal ax lung, parasternal ax scurt (la nivelul mușchilor papilari), apical 4-camere, apical 2-camere și apical ax lung, conform recomandărilor din ghiduri [36].

Am măsurat următorii *parametrii de ecocardiografie convențională*: volumele tele-diastolic și tele-sistolic ale ventriculului stâng (VS); fracția de ejeție a VS (prin metoda Simpson biplan); grosimea pereților VS; funcția diastolică a VS: vârful undelor E și A ale fluxului transmitral (folosind Doppler pulsat), raportul E/A, timpul de decelerare al undei E (TdE), raportul E/E' (folosind media dintre E' bazal de la nivelul septului interventricular și peretelui lateral din fereastră apical 4-camere); volumul atriului stâng (AS) la începutul undei P; gradul regurgitării mitrale; presiunea sistolică în artera pulmonară.

Măsuratori EST 2D. Am măsurat următorii parametrii, conform recomandărilor [36]: strain global longitudinal VS (SGL) = media strain-ului sistolic al tuturor segmentelor miocardice din ferestrele apicale; vârful (peak) de strain longitudinal VS regional (pSL) = strainul longitudinal individual al fiecărui segment miocardic VS, utilizând modelul cu 18 segmente VS (corespunzător a 6 segmente bazale, 6 medio-ventriculare și 6 apicale: septal anterior, anterior, lateral, posterior, inferior, septal posterior); timp-la-maxim de strain longitudinal (time-to-peak longitudinal strain, TTP-LS) pentru fiecare segment miocardic, de la începutul complexului QRS până la vârful de strain.

Am definit **segmentul cel mai precoce** activat ca fiind segmentul adiacent locației de stimulare, prin vizualizarea directă a segmentului în care se inseră vârful sondei de stimulare, și **segmentul cel mai tardiv activat** ca fiind segmentul activat ultimul (cel mai lung TTP-LS) la ecocardiografia efectuată în ritm de stimulare DDD la vizita 3. În plus, am calculat și media TTP-LS pentru toate segmentele miocardice și dispersia (coeficientul de variație) al TTP-LS.

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS versiunea 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Statele Unite ale Americii) pentru variabile non-angulare (“independent-samples t-test” pentru variabile continue și “Chi-square test” pentru variabile categorice). O valoare $p < 0.05$ a fost considerată

semnificativă. Pentru testarea diferențelor între parametrii ecocardiografici între cele 3 vizite s-a utilizat ANOVA pentru măsurători repetate.

7.3 Rezultate

Caracteristicile generale ale lotului se regăsesc sumarizate în Tabelul 7.1. Toți pacienții au dezvoltat modificări electrice de memorie cardiacă la vizita 3, modificări care au fost complet reversibile până la vizita finală la întreg lotul de pacienți.

Parametru		Valoare (N=20)
Vârsta (ani)		71 ± 11
Număr de femei		16 (80%)
Hipertensiune arterială		15 (75%)
Diabet zaharat		4 (20%)
Dislipidemie		11 (55%)
Istoric de accident vascular cerebral		1 (5%)
Medicație	Beta-blocante	12 (60%)
	Amiodaronă	8 (40%)
	IECA/ BRA	10 (50%)
	BCC	6 (30%)

Tabel 7.1. Caracteristici generale ale pacienților. BRA=blocanți de receptori pentru angiotensină, BCC=blocanți de canale de calciu, IECA=inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei. Parametrii continui reprezentați ca valoare medie ± deviație standard.

Ecocardiografie convențională. Nu au existat diferențe semnificative statistic între evaluări în ceea ce privește parametrii de ecocardiografie convențională (Tabel 7.2.). [37]

Din punct de vedere al *analizei segmentelor miocardice activate precoce*, s-au arătat următoarele: 11 pacienți (55%) au avut ca segment cel mai precoce activat segmentul bazal al septului interventricular și 9 pacienți (45%) au avut ca segment cel mai precoce activat septul interventricular mediu, corespunzător poziției medio-septale de plasare a sondei de stimulare VD. Din punct de vedere al *analizei segmentelor miocardice activate cel mai tardiv*, acestea au

fost: segmentul bazal lateral al VS pentru 7 pacienți (35%); segmentul bazal anterior al VS pentru 7 pacienți (35%); activat segmentul bazal infero-lateral al VS pentru 5 pacienți (25%), și activat segmentul lateral mediu al VS pentru 1 pacient (5%).

Parametru	Vizita 1 (inițială)	Vizita 3 (maxim MC)	Vizita 5 (finală)	Valoare p (ANOVA)
Grosimea septului interventricular (mm)	11.5 ± 1.7	11.6 ± 1.7	11.6 ± 1.8	0.990
Grosimea peretelui posterior VS (mm)	10.3 ± 1.4	9.9 ± 1.5	9.9 ± 1.24	0.603
Volum telediastolic VS (mL)	82.3 ± 22.7	83.7 ± 24.0	88.0 ± 23.5	0.730
Fracție de ejeție VS (%)	61.6 ± 7.6	62.3 ± 6.1	63.2 ± 6.2	0.739
Raport E/A	0.92 ± 0.28	1.00 ± 0.32	1.02 ± 0.28	0.478
Raport E/E'	9.73 ± 4.98	10.10 ± 3.58	9.70 ± 2.80	0.950
Volum AS (mL)	76.0 ± 19.7	77.2 ± 18.7	73.2 ± 16.6	0.779
Regurgitare mitrală (grad)	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.7	1.0 ± 0.7	0.640
Presiunea sistolică în artera pulmonară (mm Hg)	27.3 ± 9.0	30.7 ± 8.1	28.3 ± 9.0	0.452

Tabel 7.2. Comparăția parametrilor de ecocardiografie convențională între vizitele de studiu. AS=atriu stâng; MC=memorie cardiacă; VS=ventricul stâng. Parametrii continui reprezentați ca valoare medie ± deviație standard.

Ecocardiografie EST 2D. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între vizite în ceea ce privește SGL. Nu au existat diferențe între vizite nici în ceea ce privește pSL nici pentru segmentele cele mai precoce și nici pentru segmentele cele mai tardiv activate (Tabel 7.3). TTP-LS a fost crescut semnificativ la vizita 3 față de vizita 1 pentru toate segmentele (atât cele mai precoce, cât și cele mai tardive, precum și media TTP-LS), dar s-a menținut crescut la vizita 5. Dispersia TTP-LS nu a variat între vizite. [37]

7.4 Discuție

Rezultatele prezentate mai sus au arătat că parametrii de contractilitate regională ai VS, evaluați prin strain longitudinal 2D speckle tracking nu au avut o evoluție paralelă cu apariția și dispariția modificărilor electrice de memorie cardiacă. Nici segmentele activate precoce (locul de inserție a sondei de stimulare) și nici cele activate tardiv (activate ultimele în timpul stimulării DDD) nu au prezentat strain longitudinal crescut sau TTP-LS prelungit față de ecografia de bază. Așadar, aceste rezultate nu reproduc rezultatele publicate anterior pentru studiile efectuate pe modele animale din punctul de vedere al modificărilor de contractilitate regională în MC [6,13].

Parametru	Vizita 1 (inițială)	Vizita 3 (maxim MC)	Vizita 5 (finală)	Valoare p (ANOVA)
pSL segm precoce (%)	-18.4 ± 4.8	-17.9 ± 4.7	-17.8 ± 3.6	0.900
pSL segment tardiv (%)	-17.8 ± 5.4	-18.9 ± 4.9	-18.9 ± 4.1	0.690
TTP-LS segm precoce (ms)	400 ± 38	428 ± 27	421 ± 24	0.014
TTP-LS segm tardiv (ms)	462 ± 54	513 ± 44	496 ± 37	0.003
TTP-LS mediu (ms)	421 ± 39	448 ± 25	451 ± 26	0.007
Dispersia TTP-LS (coeficient de variație)	0.083 ± 0.029	0.088 ± 0.024	0.084 ± 0.022	0.810
SL global (%)	-19.5 ± 2.9	-19.9 ± 2.3	-19.1 ± 2.9	0.680

Tabel 7.3. Comparația parametrilor de ecocardiografie 2D speckle tracking între vizitele de studiu. MC=memorie cardiacă; pSL=peak (vârful) de strain longitudinal; SL=strain longitudinal; segm precoce=segmentul cel mai precoce activat; segm tardiv=segmentul cel mai tardiv activat; TTP-LS=time-to-peak longitudinal strain (timp-la-maxim de strain longitudinal). Parametrii continui reprezentați ca valoare medie ± deviație standard.

Există însă o serie de diferențe între studiul nostru și aceste studii menționate anterior, care ar putea explica diferența între rezultate. În primul rând, metoda utilizată de Jeyaraj et al. pentru evaluarea contractilității miocardice regionale a fost strain circumferențial, măsurat prin tagging

IRM. Spre deosebire de acesta, în studiul nostru am utilizat metode ecocardiografice, care sunt mai puțin reproductibile [38] și care sunt mai sensibile la interferențe ce rezultă din variabilitatea ferestrelor acustice. Am evaluat ecocardiografic strainul longitudinal, și nu pe cel circumferențial, deoarece aceasta este măsuratoarea EST 2D cea mai reproductibilă pentru evaluarea strainului regional [39, 40]. Aceste diferențe între modalitățile specifice de măsurare sunt extrem de importante, și este probabil că strainul longitudinal VS, în forma în care el este măsurat în mod curent prin EST 2D, nu este suficient de precis pentru detectarea unor eventuale diferențe foarte mici între MC post-cardiostimulare și evaluarea de bază. În al doilea rând, atât pentru modelul canin [4], cât și pentru studiul efectuat pe inimi izolate de iepure [13], sondele de cardiostimulare ventriculară au fost plasate epicardic pe suprafața ventriculului stâng. În studiul nostru, toți subiecții au avut sonde de cardiostimulare plasate în mod convențional endocardic, la nivelul septului interventricular. Nu este clar dacă această diferență este semnificativă în ceea ce privește strainul mecanic regional.

Limitările studiului. Analiza noastră a inclus un număr relativ mic de pacienți, în special ca urmare a respectării unor criterii de includere și excludere stricte și a excluderii din analiza ecocardiografică a acelor pacienți cu fereastră acustică suboptimală. Menționăm totuși faptul că și studiile pe modele animale au avut de asemenea număr similar sau chiar mai mic de subiecți de studiu [4,13]. Mai mult, modelul ecocardiografic utilizat pentru cuantificarea strainului longitudinal regional VS, EST 2D, are propriile sale limitări [41-43]. Acestea se referă în special la variabilitate semnificativă a rezultatelor între producătorii de aparate și software, la limitările legate de ferestre acustice dificile și la reproductibilitatea limitată a măsurătorilor EST 2D (în special analiza contractilității regionale). Cu toate acestea, EST 2D este în prezent metoda cea mai utilizată pentru evaluarea contractilității regionale la subiecți umani în practica clinică.

7.5 Concluzii. MC nu s-a asociat cu diferențe semnificative ale pSL între segmentele miocardice. S-a evidențiat o întârziere de activare mecanică (TTP-SL) omogenă între segmente în timpul memoriei cardiace electrice, dar aceasta s-a menținut și după rezoluția MC. Aceste rezultate sugerează faptul că MC electrică nu se însoțește de modificări mecanice regionale, la evaluarea prin EST 2D.

8. Concluzii și contribuții personale

Această lucrare a studiat în detaliu fenomenul de memorie cardiacă post-cardiostimulare septală, din punct de vedere al aspectului ECG și al contractilității regionale miocardice evaluate ecocardiografic.

Obiectivul principal, reprezentat de studiul modificărilor electrice și de diferențierea acestor modificări de MC pe ECG de modificări de ischemie miocardică a fost atins. La finalul studiului s-au obținut atât o descriere detaliată a modificărilor ECG de MC post-cardiostimulare septală, cât și un algoritm ECG elegant și relativ simplu de utilizat în practică pentru diagnosticul diferențial între MC și ischemie.

Obiectivul secundar, reprezentat de studiul modificărilor regionale de contractilitate miocardică a fost un studiu negativ, rezultatele noastre nereproducând rezultatele unor studii mai vechi pe modele animale. Considerăm ca acest fapt se datorează în primul rând limitărilor metodelor utilizabile în practică și că subiectul ar putea rămâne deschis odata cu rafinarea metodelor în viitor.

Contribuțiile proprii

Considerăm că lucrarea de față și-a atins obiectivele de studiu, că am utilizat metode au riguroase și reproductibile la nevoie în studii viitoare și că am obținut rezultate cu impact clinic, respectiv algoritmul ECG pentru diferențierea dintre MC post-cardiostimulare septală și ischemie.

Obiectivul principal, reprezentat de studiul modificărilor electrice și de diferențierea acestor modificări de MC pe ECG de modificări de ischemie miocardică a fost atins.

La finalul studiului s-au obținut:

- O descriere detaliată a modificărilor ECG de MC post-cardiostimulare septală, descrise în Capitolul 6 (Rezultate). Evoluția în timp a modificărilor de MC a fost caracterizată prin apariția de modificări de undă T pe ECG de la o săptămână de stimulare, modificări ce au atins maximul de amplitudine după 2 săptămâni de stimulare, care au început să dispară la o săptămână după oprirea stimulării, și care au fost complet reversibile la o lună. Modificările de MC post-cardiostimulare septală au respectat, așa cum era de așteptat, regula MC descrisă pentru toate cauzele de MC, respectiv aceea

că vectorul undei T de memorie se apropie de vectorul complexului QRS anormal, în acest caz al QRS stimulat. Pentru cazul nostru, aceasta a condus la:

- un ax al undei T deviat inferior la maximum de MC față de evaluarea inițială;
 - un număr crescut de unde T negative în derivațiile precordiale în timpul MC față de evaluare inițială, și
 - o undă T minimă (cea mai negativă) din derivațiile precordiale semnificativ mai negativă în timpul MC față de evaluare inițială.
- Un algoritm ECG ce a discriminat MC față de ischemie cu sensibilitate de 91% și specificitate de 92%, descris în Capitolul 6.3 (Rezultate), sub-secțiunea **“Grupul IS și modificările de MC versus ischemie”**, respectiv, combinația între criteriile:
 - T pozitiv în aVF, și
 - (i) amplitudinea undei T în aVF $\geq$ valoarea absolută a undei T precordiale minime, sau (ii) T pozitiv în V5 și pozitiv/ izoelectric în DI.

Studiul nostru este primul care face o descriere detaliată a memoriei cardiace post-cardiostimulare septală și o diferențiere față de ischemie. Algoritmul propus este elegant și relativ simplu de utilizat în practică, putând fi folosit în situații clinice reale, inclusiv în camera de gardă, deoarece necesită măsurători simple.

Obiectivul secundar, reprezentat de studiul modificărilor regionale de contractilitate miocardică prin strain longitudinal speckle-tracking, a fost un studiu negativ, rezultatele noastre nereproducând rezultatele unor studii mai vechi pe modele animale.

Evaluarea contractilității regionale miocardice în timpul modificărilor electrice de MC nu s-a asociat cu diferențe semnificative statistic ale strain-ului longitudinal între segmentele miocardice (Capitol 7, Rezultate) nici în ceea ce privește segmentele activate primele (precoce în timpul stimulării), și nici în ceea ce privește segmentele activate ultimele (tardive în timpul stimulării). S-a evidențiat doar o întârziere de activare mecanică (TTP-SL) omogenă între segmente în timpul memoriei cardiace electrice, care însă s-a menținut și după rezoluția MC. Aceste rezultate sugerează faptul că MC electrică nu se însoțește de modificări mecanice regionale, cel puțin la evaluarea prin EST 2D. Considerăm ca acest fapt se datorează în primul rând limitărilor metodelor utilizabile în practică și că subiectul ar putea rămâne deschis odată cu apariția de noi metode în viitor. Menționăm, de asemenea, contribuția studentului-doctorand la

un studiu privind reproductibilitatea în practică a evaluării ecocardiografice prin metoda EST 2D folosită și în studiu [43].

În acest moment, după știința noastră, aceste rezultate sunt primele publicate asupra acestor subiecte.

Fenomenul de memorie cardiacă rămâne unul fascinant, și care va genera cu siguranță în continuare multiple subiecte de cercetare, atât la nivel de “basic science”, privind fenomenele moleculare, cât și la nivelul practicii clinice, unde este frecvent întâlnit și nu întotdeauna recunoscut. Prin lucrarea de față am avut un aport, sperăm cu semnificație în viitor, în studierea acestui fenomen care, deși adesea ignorat, prezintă, de fapt, o importanță clinică majoră.

Bibliografie selecționată

1. Rosenbaum MB, Blanco HH, Elizari MV, Lazzari JO, Davidenko JM. Electrotonic modulation of the T wave and cardiac memory. *Am J Cardiol* 1982;50:213–222.
2. Shvilkin A, Ho KK, Rosen MR, Josephson ME. T-vector direction differentiates postpacing from ischemic T-wave inversion in precordial leads. *Circulation*. 2005;111:969-74.
3. Ozgen N, Rosen MR. Cardiac memory: a work in progress. *Heart Rhythm*. 2009;6:564-70.
4. Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, Flask C, Saffitz JE, Deschênes I, Yu X, Rosenbaum DS. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation*. 2007;115:3145-55.
5. Yu H, McKinnon D, Dixon JE, Gao J, Wymore R, Cohen IS, Danilo P Jr, Shvilkin A, Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Hara M, Rosen MR. Transient outward current, Ito1, is altered in cardiac memory. *Circulation*. 1999;99:1898-905.
6. Geller JC, Rosen MR. Persistent T-wave changes after alteration of the ventricular activation sequence. New insights into cellular mechanisms of 'cardiac memory'. *Circulation*. 1993;88:1811-9.
7. Plotnikov AN, Yu H, Geller JC, Gainullin RZ, Chandra P, Patberg KW, Friezeema S, Danilo P Jr, Cohen IS, Feinmark SJ, Rosen MR. Role of L-type calcium channels in pacing-induced short-term and long-term cardiac memory in canine heart. *Circulation*. 2003;107:2844-9.
8. Özgen N, Lu Z, Boink GJ, Lau DH, Shlapakova IN, Bobkov Y, Danilo P Jr, Cohen IS, Rosen MR. Microtubules and angiotensin II receptors contribute to modulation of repolarization induced by ventricular pacing. *Heart Rhythm*. 2012;9:1865-72.
9. Patel PM, Plotnikov A, Kanagaratnam P, Shvilkin A, Sheehan CT, Xiong W, Danilo P Jr, Rosen MR, Peters NS. Altering ventricular activation remodels gap junction distribution in canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:570-7.
10. Chiale PA, Etcheverry D, Pastori JD, Garro HA, Fernández PA, González MD, et al. Clinical evaluation of losartan and diltiazem on the development of T-wave memory by right apical ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1929-31.
11. Coronel R, Opthof T, Plotnikov AN, Wilms-Schopman FJ, Shlapakova IN, Danilo P Jr, Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Janse MJ, Rosen MR. Long-term cardiac memory in

canine heart is associated with the evolution of a transmural repolarization gradient. *Cardiovasc Res.* 2007;7:416-25.

12. Costard-Jäckle A, Goetsch B, Antz M, Franz MR. Slow and long-lasting modulation of myocardial repolarization produced by ectopic activation in isolated rabbit hearts. Evidence for cardiac "memory". *Circulation.* 1989;80:1412-20.

13. Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Rosen MR. Altered ventricular stretch contributes to initiation of cardiac memory. *Heart Rhythm.* 2008;5:106-13.

14. Kalbfleisch SJ, Sousa J, el-Atassi R, Calkins H, Langberg J, Morady F. Repolarization abnormalities after catheter ablation of accessory atrioventricular connections with radiofrequency current. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1761-6.

15. Denes P, Pick A, Miller RH, Pietras RJ, Rosen KM. A characteristic precordial repolarization abnormality with intermittent left bundle-branch block. *Ann Intern Med.* 1978;89:55-7.

16. Nakagawa T, Yagi T, Ishida A, Mibiki Y, Yamashina Y, Sato H, et al. Differences between cardiac memory T wave changes after idiopathic left ventricular tachycardia and ischemic T wave inversion induced by acute coronary syndrome. *J Electrocardiol.* 2016;49:596-602.

17. Wylie JV Jr, Zimetbaum P, Josephson ME, et al. Cardiac memory induced by QRS widening due to propafenone toxicity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:1161-4.

18. **Şuran MCB**, Silişte C, Vinereanu D. Cardiac Memory – from Theory to Clinical Practice. *Maedica (Buchar).* 2019;14:135-9.

19. Wecke L, van Deursen CJ, Bergfeldt L, et al. Repolarization changes in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy-signs of cardiac memory. *J Electrocardiol.* 2011;44:590–598.

20. Danon A, Shurrab M. Alternating trifascicular block and cardiac memory. *J Electrocardiol.* 2017;50:966-968.

21. Haverkamp W, Hördt M, Breithardt G, et al. Torsade de pointes secondary to d,l-sotalol after catheter ablation of incessant atrioventricular reentrant tachycardia--evidence for a significant contribution of the "cardiac memory". *Clin Cardiol.* 1998;21:55-8.

22. Rosso R, Adler A, Strasberg B, et al. Long QT syndrome complicating atrioventricular block: arrhythmogenic effects of cardiac memory. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:1129-35.
23. Mond H. The road to right ventricular septal pacing: techniques and tools. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:888–98.
24. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace.* 2012;14:81-91.
25. Saito M, Kaye G, Negishi K, Linker N, Gammage M, Kosmala W, Marwick TH; Protect-Pace investigators. Dyssynchrony, contraction efficiency and regional function with apical and non-apical RV pacing. *Heart.* 2015;101(8):600-8.
26. Inoue K, Okayama H, Nishimura K, Saito M, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Suzuki J, Ogimoto A, Funada J, Higaki J. Right ventricular septal pacing preserves global left ventricular longitudinal function in comparison with apical pacing: analysis of speckle tracking echocardiography. *Circ J.* 2011;75:1609-15.
27. Hillock RJ, Mond HG. Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. *Europace.* 2012;14:28-35.
28. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013;15:1070-118.
29. Margulescu AD, **Şuran BM**, Rimbas RC, Dulgheru RE, Siliste C, Vinereanu D. Accuracy of fluoroscopic and electrocardiographic criteria for pacemaker lead implantation by comparison with three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:796-803.
30. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, van Domburg RT, et al. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med.* 2005;118:1381-6.
31. Shvilkin A, Huang HD, Josephson ME. Cardiac memory: diagnostic tool in the making. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:475-82.

32. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
33. Wecke L, Gadler F, Linde C, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Temporal characteristics of cardiac memory in humans: vectorcardiographic quantification in a model of cardiac pacing. *Heart Rhythm*. 2005;2:28-34.
34. Patberg KW, Plotnikov AN, Quamina A, Gainullin RZ, Rybin A, Danilo P Jr, et al. Cardiac memory is associated with decreased levels of the transcriptional factor CREB modulated by angiotensin II and calcium. *Circ Res*. 2003;93:472-8.
35. Patberg KW, Shvilkin A, Plotnikov AN, Chandra P, Josephson ME, Rosen MR. Cardiac memory: mechanisms and clinical implications. *Heart Rhythm*. 2005;2:1376-82.
36. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, 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*. 2015;28:1-39.e14.
37. **Şuran MCB**, Mărgulescu AD, Bruja R, Silişte C, Vinereanu D. Regional Mechanical Changes Assessed by 2D Speckle-Tracking Longitudinal Strain do not Parallel Electrical Post-Pacing Cardiac Memory. *Maedica (Buchar)* 2018;13:189–195.
38. Amzulescu MS, Langet H, Saloux E, Manrique A, et al. Head-to-Head Comparison of Global and Regional Two-Dimensional Speckle Tracking Strain Versus Cardiac Magnetic Resonance Tagging in a Multicenter Validation Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e006530.
39. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, et al. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. *Echocardiography*. 2015;32:1233-40.
40. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Ihlen H, et al. Diagnostic capability and reproducibility of strain by Doppler and by speckle tracking in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:24-33.

41. Barbier P, Mirea O, Cefalù C, Maltagliati A, et al. Reliability and feasibility of longitudinal AFI global and segmental strain compared with 2D left ventricular volumes and ejection fraction: intra- and inter-operator, test-retest, and inter-cycle reproducibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:642-52.
42. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 28;69(8):1043-1056. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;1:756-759.
43. Mărgulescu AD, **Şuran MC**, Vinereanu D. Do 2-Dimensional Speckle Tracking Indexes Have Sufficient Reproducibility to Be Used in Clinical Practice When Image Acquisition and Severity of LV Dysfunction Are Taken Into Account? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:756-759.

Anexe

Lista lucrărilor științifice elaborate

Articole

- **Șuran MCB**, Siliște C, Vinereanu D. Cardiac Memory – from Theory to Clinical Practice. *Maedica (Buchar)*. 2019;14:135-9.
[https://www.maedica.ro/articles/2019/2/2019_14\(17\)_No2_pg135-139.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2019/2/2019_14(17)_No2_pg135-139.pdf)
- **Șuran MCB**, Mărgulescu AD, Bruja R, Siliște C, Vinereanu D. Regional Mechanical Changes Assessed by 2D Speckle-Tracking Longitudinal Strain do not Parallel Electrical Post-Pacing Cardiac Memory. *Maedica (Buchar)*. 2018;13:189–195.
[https://www.maedica.ro/articles/2018/3/2018_13\(16\)_No3_pg189-195.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2018/3/2018_13(16)_No3_pg189-195.pdf)

Prezentări la congrese

- **Șuran MCB**, Margulescu AD, Bruja R, Siliste C, Vinereanu D. Mechanical changes assessed by left ventricular longitudinal strain do not overlap electrical post-pacing cardiac memory. *Eur Heart J*. 2017;38(suppl 1):P6137. *Abstract ESC Congress 2017*.
- **Șuran MCB**, Margulescu AD, Bruja R, Siliste C, Vinereanu D. Detailed analysis of T wave amplitude and vector can differentiate post-septal pacing cardiac memory from ischaemic T wave inversions. *Eur Heart J*. 2016;37(suppl 1): P1570. *Abstract ESC Congress 2016*.
- **Șuran MCB**, Margulescu AD, Bruja R, Siliste C, Vinereanu D. Post-pacing cardiac T-wave memory is accompanied by homogeneous delay of left ventricular mechanical activation that persists upon resolution of memory: a pilot echocardiographic study. *Eur Heart J*. 2015;36(suppl 1):P89. *Abstract ESC Congress 2015*.
- **Șuran M**, Mărgulescu AD, Bruja R, Siliște C, Vinereanu D. Analiza detaliată a amplitudinii și vectorului undei T poate diferenția memoria cardiacă post-cardiostimulare de undele T negative ischemice. *Prezentare orală în cadrul Sesiunii*

Tinerilor Cercetători, la Congresul National al Societatii Romane de Cardiologie, Sinaia, 2016.

- **Șuran MCB**, Mărgulescu AD, Bruja R, Siliște C, Vinereanu D. Memoria cardiacă postcardiostimulare este asociată cu întârziere omogenă în activarea mecanică a ventriculului stâng: un studiu ecocardiografic pilot. Rom J Cardiol. 2015;25(suppl):21-22. *Prezentare orală la Congresul National al Societatii Romane de Cardiologie-Sinaia, 2015.*