

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

**FACTORI PREDICTORI AI FIBRILAȚIEI ATRIALE
LA PACIENȚII FĂRĂ BOALĂ STRUCTURALĂ
CARDIACĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific: Prof. Dr. Eduard Apetrei

Doctorand: Andreea Cuculici

2020

CUPRINS

Lista cu abrevieri	6
Introducere	8
I. Partea Generală	11
1. Fibrilația atrială- stadiul actual al cunoașterii	12
1.1. Definiție, epidemiologie și clasificare	12
1.2. Etiologie	13
1.3. Managementul fibrilației atriale.....	14
1.4. Anatomia atrială – implicații în fibrilația atrială	19
1.5. Rolul venelor pulmonare în fibrilația atrială	22
1.6. Strategii non-farmacologice în fibrilația atrială	25
2. Remodelarea atrială secundară fibrilației atriale	29
2.1. Mecanisme fiziopatologice.....	29
2.2. Remodelarea structurală.....	31
2.3. Remodelarea electrică	34
2.4. Rolul sistemului nervos autonom	36
2.5. ” Reverse” remodelarea.....	38
2.6. Remodelarea atrială în absența bolilor cardiace structurale	40
2.6.1. Hipertensiunea arterială	40
2.6.2. Varsta.....	41
2.6.3. Ischemia miocardică.....	41
2.6.4. Obezitatea.....	41
2.6.5. Apneea in somn.....	42
2.6.6. Diabetul zaharat.....	42
2.7. Remodelarea altor structuri cardiace	43
3. Evaluarea parametrilor remodelării cardiace in fibrilația atrială	44
3.1. Electrocardiograma de suprafața	44
3.2. Evaluarea ecocardiografică a remodelării atrului stang.....	47
3.2.1. Evaluarea dimensiunilor atrului stang.....	48
3.2.2. Evaluarea funcției atrului stang.....	51
3.3. Evaluarea ecocardiografică a remodelării ventriculului stâng.....	53
3.3.1. Evaluarea disfuncției diastolice.....	53
3.3.2. Evaluarea funcției sistolice.....	55
3.4. Evaluarea remodelării atrului drept.....	58
3.5. Alte metode imagistice in evaluarea remodelării atriale.....	60
II. Partea Specială	63
4. Premise. Obiectivele Cercetării	64
4.1. Premise generale	64
4.2. Obiectivele cercetării.....	65
5. Metodologia generală a cercetării	66
5.1. Populația studiului.....	66

5.2. Metoda de studiu.....	67
5.2.1. Fișa de urmărire.....	67
5.2.2. Valorile biologice.....	68
5.2.3. Electrocardiograma de suprafața.....	68
5.2.4. Ecocardiografia transtoracică bidimensională.....	69
5.3. Analiza statistică a studiului.....	76
5.4. Consimțământul informat.....	77
6. Studiul relației dintre remodelarea atrială și parametri ecocardiografici bidimensionali la pacienții cu fibrilație atrială fără boală cardiacă structurală.....	78
6.1. Premise	78
6.2. Obiective.....	79
6.3. Materiale și metode.....	80
6.4. Rezultate.....	80
6.4.1. Analiza descriptivă a pacienților studiați	80
6.4.2. Caracterizarea factorilor de risc cardiovasculari.....	83
6.4.3. Caracteristicile clinice, biologice și ale tratamentului in lot.....	85
6.4.4. Studiul parametrilor ecocardiografici bidimensionali	88
6.4.5. Analiza corelațiilor indicilor ecocardiografici bidimensionali ai atrului stâng	92
6.4.6. Analiza corelațiilor indicilor ecocardiografici bidimensionali ai atrului drept	109
6.4.7. Analiza corelațiilor multivariate a indicilor de structură și funcție atrială..	118
6.5. Discuții	121
7. Studiul relației dintre parametri electrici undei P și indicii ecocardiografici atriali la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică în absența bolii cardiace structurale.....	124
7.1. Premise	124
7.2. Obiective	126
7.3. Materiale și metode.....	126
7.4. Rezultate.....	129
7.4.1. Caracteristici generale	129
7.4.2. Caracterizarea factorilor de risc cardiovasculari	130
7.4.3. Studiul parametrilor undei P	131
7.4.4. Studiul parametrilor indicilor ecocardiografici bidimensionali atriali.	133
7.4.5. Corelații ale parametrilor undei P cu indicii ecocardiografici bidimensionali atriali	135
7.4.6. Corelații între peptidul natriuretic de tip B , parametri electrici și indicii ecocardiografici bidimensionali atriali	144
7.4.7. Analiza corelațiilor multivariate a indicilor de structură și funcție atriale, a parametrilor electrici și a peptidului natriuretic tip B.....	146
7.5. Discuții.....	151
8. Concluzii finale.....	155
Bibliografie.....	157
Anexe.....	174

LISTA CU ABREVIERI

A = viteza maximă a fluxului diastolic tardiv
AIT= accident ischemic tranzitor
AVC= accident vascular cerebral
BNP = peptidul natriuretic tip B
BPOC-bronhopneumopatie
BRC= boala renală cronică
Diam AP AS= diametrul anteroposterior al atriului stâng
Diam ML AD= diametrul mediolateral al atriului drept
DTDVS = diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS = diametrul telesistolic al ventriculului stâng
E = viteza maximă a fluxului diastolic precoce
ECG= electrocardiograma
e' = viteza diastolică precoce înregistrată prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral
FA= fibrilație atrială
FEAS= fracția de eiecție a atriului stâng
FEAD= fracția de eiecție a atriului drept
FEVS = fracția de eiecție a ventriculului stâng
HTA = hipertensiunea arterială
HTP = hipertensiune arterială pulmonară
HVS = hipertrofia ventriculară stângă
ICC= insuficiența cardiacă congestivă
IFAS= indexul funcției atriului stâng
IFAD= indexul funcției atriului drept
IMC = indicele de masă corporală
NAV= nod atrioventricular
P max= durata maximă a undei P
Pmin= durata minimă a undei P
Pa= amplitudinea undei P
Pd= dispersia undei P
S = viteza sistolică maximă măsurată prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral
SC = suprafața corporală
SIV = sept interventricular

TA = tensiunea arterială

TAD = tensiunea arterială diastolică

TAS = tensiunea arterială sistolică

TAPSE = excursia sistolică a planului inelului tricuspidian

TDE = timpul de decelerare a undei E

TDI = Imagistica Doppler Tisular (*Tissue Doppler Imaging*)

Vol_{max} AS i = volumul maxim al atrului stâng indexat

Volmax AD i = volumul maxim al atrului drept indexat

Vol_{min} AS = volumul minim al atrului stâng

Volmin AD = Volumul minim al atrului drept

VD = ventricul drept

VS = ventriculul stâng

VTDVS = volumul telediastolic al ventriculului stâng

VTDVSi = volumul telediastolic indexat al ventriculului stâng

VTSVS = volumul telesistolic al ventriculului stâng

VP = vena pulmonara

INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FA) este cel mai frecvent tip de aritmie cardiacă. Chiar dacă în ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în reducerea impactului fibrilației atriale asupra morbidității și mortalității, totuși, aceasta a rămas una dintre cauzele principale de accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și moarte subită la nivel mondial (1). Cum populația este în continuă îmbătrânire, prevalența fibrilației atriale este, de asemenea, în creștere în următorii ani, iar pentru evaluarea și tratamentul eficient al pacienților cu fibrilație atrială sunt în desfășurare și dezvoltare studii noi și informații noi care sunt publicate în mod continuu (2).

Modificările care stau la baza substratului aritmiei, atât cele structurale cât și cele funcționale sunt definite ca fiind un proces de remodelare care din punct de vedere fiziopatologic printre altele includ remodelarea structurală și pe cea electrică, astfel, remodelarea atrială având potențialul de a crește probabilitatea unei activități ectopice sau reintrări printr-o multitudine de mecanisme potențiale (3).

Dilatarea atriului stâng reprezintă markerul de remodelare structurală, fiind și un marker al severității și cronicității disfuncției diastolice și a nivelului de creștere a presiunilor din atriu.

Evaluarea remodelării atriului stâng se realizează prin diferite moduri imagistice neinvazive, și chiar dacă o serie de parametrii specifici ai remodelării atriale stângi sunt disponibili, aceștia nu au fost încă încorporați și în procesul decizional clinic. Mai mult, o combinație între remodelarea structurală și cea funcțională poate fi mai sensibilă în monitorizarea stadiilor patologice deoarece alterarea și modificările funcției AS pot precede modificările volumului AS, atât la subiecții normali, cât și la cei cu modificări patologice(6).

Piatra de temelie în managementul FA este reprezentată de decizia clinică de a utiliza o strategie pentru controlul frecvenței cardiace, a tratamentului anticoagulant(4) și controlul ritmului cardiac(5), decizie care implică o analiză clinică completă ce include evaluarea prezenței simptomatologiei, prezența comorbidităților asociate dar și succesul unei posibile cardioversii. Este evident că odată cu restaurarea ritmului sinusal și redobândirea contribuției atriale în ciclul cardiac, apare îmbunătățirea toleranței la efort, ameliorarea hemodinamicii și în general o creștere a calității vieții.

Datorită faptului că principala cauză de accident vascular cerebral rămâne încă fibrilația atrială, o importanță majoră în tratamentul FA este indicația de anticoagulare, datorită beneficiului dovedit de reducere a riscului embolic, pentru care se iau în calcul

beneficiul reducerii evenimentelor embolice versus riscul de hemoragie și se stratifică gradul de risc embolic al pacientului care prezintă FA cu durată mai mare de 24 ore.

Astfel, au fost dezvoltate o serie de scoruri de stratificare a riscului individual al pacienților pentru accident vascular cerebral, începând cu scorul CHADS2 până la forma actuală, îmbunătățită (datorită sensibilității scăzute a primului scor) a scorului CHA2DS2-VASc(recomandat de ghidurile societății europene de cardiologie 2010). Totuși și această ultimă formă de scor, nu ia în considerare toate aspectele legate de riscul cardioembolic, acesta, neincluzând factori de risc precum neoplaziile, artritele reumatoide (patologii autoimune) , obezitate, disfuncții renale sau fumat.

Chiar dacă în prezent indicația de anticoagulare este certă la pacienții cu fibrilație atrială începând de la scorul de risc 2(3 pentru sexul feminin) , nu se recomandă la cei cu scor 0, totuși există o zonă gri –CHA2DS2VASc 1 (2 pentru femei), la care recomandările actuale sunt încă neclare și necesită evaluarea și luarea în calcul a tuturor factorilor de risc și de asemenea dezvoltarea unor criterii și parametri suplimentari de stratificare a riscului embolic.

Având în vedere cele expuse anterior, în practica clinică, cercetarea acestei lucrări a plecat de la ideea identificării unor parametri simpli, reproductibili, ușor de efectuat care să faciliteze și să stratifice decizia clinică a anticoagulării la pacienții cu fibrilație atrială incluși în zona gri a scorului de risc. Astfel, ne-am axat pe identificarea unor parametri cu sensibilitate și specificitate crescută, indici ecocardiografici bidimensionali (ce includ evaluarea funcției și structurii atriale) și a unor parametri electrici reproductibili pe electrocardiograma de suprafață.

Sintetizând cele menționate anterior, cercetarea actuală a avut ca obiective primare analiza remodelării structurale și electrice atriale la pacienții cu fibrilație atrială fără boală cardiacă structurală comparativ cu cei în ritm sinusal cu evaluarea parametrilor clasici electrici și ecocardiografici și nu în ultimul rând stabilirea unor noi predictorii (parametri cu sensibilitate și specificitate superioară) ai fibrilației atriale, electrici și ecocardiografici ai funcției atriale.

PREMIZE

Remodelarea structurală atrială se datorează creșterii fibrozei interstițiale (7), ceea ce are ca și consecință secundară dilatarea atrială și fibroza atrială. La baza remodelării structurale atriale poate sta orice proces care favorizează dezvoltarea fibrozei atriale. Fibroza promovează fibrilația atrială prin întreruperea continuității fasciculului de fibre și provoacă tulburări locale de conducere (8). Fibroza atrială pare a fi un punct comun pentru promovarea fibrilației și de asemenea ar putea prezice recurențele. Relația dintre fibrilație atrială și fibroză este bidirecțională, deoarece fibrilația pare să promoveze fibroza atrială (9), care contribuie în mod semnificativ la rezistența terapeutică la pacienții cu aritmie pe termen lung (10).

Creșterea dimensiunilor atriului stâng și afectarea funcției fazice sunt două aspecte diferite care surprind aspecte diferite ale remodelării atriale. Astfel, creșterea diametrului atriului stâng definește remodelarea atrială stângă, fiind validat ca fiind unul dintre predictorii recurenței FA(11). O metodă mai fidelă e reprezentată de măsurarea volumul atrial, pentru care există deja dovezi ale rolului prognostic al volumului AS maxim indexat în aplicabilitatea clinică(12), rezultate verificate prin comparație cu rezonanța magnetică. Principala problemă a parametrilor de funcție descriși este măsurarea lor doar în ritm sinusal, nu și în ritmul de FA, ceea ce face dificilă comparația directă a funcției atriale la cei cu FA versus cei în ritm sinusal. Alterarea și modificările funcției AS pot precede modificările volumului AS (13), astfel, o combinație între remodelarea structurală și cea funcțională poate fi mai sensibilă în monitorizarea stadiilor patologice.

Astfel, indicele funcției atriale stângi, un marker care ia în calcul debitul cardiac, mărimea atriului stâng și funcția de rezervor atrial, fiind astfel independent de ritm, se corelează cu FA chiar și în lipsa modificărilor structurale și a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a fibrilației atriale paroxistice, corelându-se independent de scorurile clinice de predicție a riscului și de măsurătorile ecocardiografice ale remodelării cardiace(14).

De asemenea dimensiunea atriului drept este considerat un predictor independent al recurențelor rapide ale FA (15), iar Luong C et al (16) într-un studiu pe 95 pacienți postconversie, a arătat că volumul atrial drept este superior celui stâng în predicția FA.

Nu în ultimul rând, remodelarea electrică definită prin scurtarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare are la baza, fiind demonstrată prin mai multe studii o scădere a curentului de calciu de tip L ce reprezintă piatra de temelie pentru remodelarea electrică determinate de fibrilația atrială, alți curenți având doar un rol secundar (17).

Câteva studii au arătat relația dintre parametrii electrici undei P și riscul de FA, ca de exemplu Gonna et al (18) care a raportat creșterea parametrilor legați de durata undei P la pacienții cu FA recurentă față de grupul în ritm sinusal. În acest studiu s-a demonstrat că dispersia undei P (definită ca diferența absolută dintre durata maximă și minimă a undei P în oricare dintre cele 12 derivații standard) este un marker mai specific și sensibil față de ceilalți parametri de durată a depolarizării atriale în delimitarea pacienților cu FA paroxistică față de cei normali. Acest marker a fost pentru prima dată descris de Dilaveris et al.(19) într-un studiu pe 60 de pacienți cu FA paroxistică versus 40 de normali care a concluzionat că probabil această variație a undei P pe ECG de suprafață este o oglindire a neomogenității activării electrice atriale care persistă inclusiv după conversia la ritm sinusal.

În concluzie, datorită complexității mecanismelor fiziopatologice ale FA și prin faptul că acestea nu sunt încă complet precizate, se consideră importantă apariția unor factori predictorii cu rol în detectarea recurențelor FA. De aceea, în această lucrare mi-am propus evaluarea unor markeri predictorii ai fibrilației atriale prin evaluarea parametrilor ecocardiografici și electrici, astfel, evaluând remodelarea structurală și electrică atrială și identificarea ei cât mai precoce.

IPOTEZE

Plecând de la premisele enunțate, ipoteza primului substudiu este de a cerceta dacă remodelarea funcțională are importanță și dacă are o sensibilitate crescută în detecția precoce a modificărilor structurale atriale iar ipoteza celui de-al doilea substudiu a fost capacitatea de corelare a parametrilor undei P pe ECG cu câțiva dintre indicii ecografici atriali stângi.

OBIECTIVELE CERCETARII

Obiectivul primar

- Cercetarea remodelării structurale și electrice atriale la pacienții cu fibrilație atrială fără boală cardiacă structurală comparativ cu cei în ritm sinusal
- Evaluarea unor parametri clasici electrici și ecocardiografici
- Stabilirea unor noi factori cu specificitate și sensibilitate crescută ai fibrilației atriale, electrici și ecocardiografici bidimensionali ai funcției atriale

Obiectivele secundare

- Analiză comparativă a caracteristicilor clinice la pacienții cu fibrilație atrială
- Analiză comparativă a factorilor de risc asociați la pacienții cu fibrilație atrială versus ritm sinusal
- Evaluarea sensibilității și specificității markerilor clasici biologici în fibrilația atrială
- Analiză comparativă a parametrilor ecocardiografici bidimensionali și Doppler la cei în fibrilație atrială versus ritm sinusal

METODOLOGIE

Cercetarea s-a desfășurat în Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. Dr. C. C. Iliescu” București în perioada 2017 – 2018. Au fost incluși în studiu 186 de pacienți cu fibrilație atrială care au fost evaluați imagistic în laboratorul de ecocardiografie Eurocolab din cadrul institutului. Pacienții incluși au fost fie în ritm de fibrilație atrială, fie în ritm sinusal la momentul includerii și cu istoric de cel puțin un episod de FA (paroxistică sau persistență convertită la ritm sinusal) și au fost investigați din punct de vedere clinic, electric și ecocardiografic conform protocolului decis. Au fost excluși pacienții cu modificări structurale și electrice cardiace (Boala valvulară - valvulopatii mitrale, aortice, tricuspidiene semnificative (definite ca cel puțin moderate), pacienții cu proteze valvulare, plastie valvulară, cei cu tulburări de conducere atrio-ventriculare și intraventriculare, pacienți cu

sindrom de preexcitație , pacienți cu cardiostimulare permanentă sau resincronizare cardiacă, pacienți cu tulburare de cinetică segmentară și fracție de ejeție sub 50% sau pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică sau hipertrofie ventriculară semnificativă)

Evaluarea biologică a constat în recoltarea probelor de laborator uzuale și la o parte dintre pacienți s-a recoltat și probă pentru determinarea nivelului seric al peptidului natriuretic atrial de tip B (BNP sau NTproBNP).

S-a întocmit o fișă de urmărire a pacientului care a cuprins datele generale, date antropometrice, datele clinice, factorii de risc cardiovasculari, tratamentul fiecăruia, istoricul de fibrilație atrială.

În primul studiu (**Studiul relației dintre remodelarea atrială și parametri ecocardiografici bidimensionali la pacienții cu fibrilație atrială fără boală cardiacă structurală**) din totalul de 186 au fost incluși un număr de 137 de pacienți . Dintre aceștia, cei cu fibrilație persistentă/permanentă au constituit un subgrup format din 89 de pacienți iar cei cu istoric de FA paroxistică au alcătuit un alt subgrup de 48 de pacienți, toți fiind fără boală cardiacă structurală. De asemenea, a existat și un subgrup control format din 32 persoane fără boli cardio-vasculare.

În cel de-al doilea studiu (**Studiul relației dintre parametri electrici ai undei P și indicii ecocardiografici atriali la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică în absența bolii cardiace structurale**) din totalul de 186 de pacienți cu FA au fost incluși 49 de pacienți cu Fibrilație atrială paroxistică, care s-au adresat institutului în mod aleator în perioada 2017-2018. Aceștia au fost comparați cu un grup control (normali) format din 30 persoane fără boli cardio-vasculare, având aceeași distribuție în ceea ce privește vârsta și sexul. Pacienții incluși (n=49) se aflau în ritm sinusal la momentul includerii în studiu, fiind cu istoric documentat de FA paroxistică (indiferent de momentul diagnosticului FA), dar fără boală cardiacă structurală, și au fost investigați clinic, biologic, electric și ecocardiografic conform protocolului.

Electrocardiograma de suprafață

Electrocardiograma de suprafață în 12 derivații cu viteza de derulare de 50mm/s și amplitudinea de 1mV/10 mm a fost înregistrată folosind un aparat model Edan SE-1201 și Nihon Kohden CardiofaxS, cu care s-au efectuat ECG-uri tuturor pacienților incluși și la care au fost analizate variabilele undei P (durata maximă a undei P în fiecare derivație, durata minimă a undei P în fiecare derivație, amplitudinea în derivațiile DII și V1 și dispersia undei

P). Toate măsurătorile au fost efectuate manual, iar pentru aceste măsurători, pe lângă creșterea vitezei de derulare s-au folosit și metode de mărire a imaginii (de 3 ori față de dimensiunea originală).



Figura 1. ECG 12 derivații, viteza de derulare 50 mm/s, **A**-măsurarea duratei undei P pe ECG în fiecare derivație (pe ECG de mai sus durata maximă a undei P - $P_{max}=110ms$ în aVL, durata minimă a undei P- $P_{min}= 60ms$, Dispersia undei P= $P_{max}-P_{min}= 110ms-60ms=50ms$) **B** măsurarea amplitudinii undei P în derivația V1 (0.1mV)

Durata undei P în fiecare derivație a fost definită ca fiind timpul măsurat de la debutul la sfârșitul deflecției undei P. Debutul undei P este reprezentată de deflecția inițială raportată la linia de bază izoelectrică definită de segmentul T-P, iar sfârșitul undei P este definit ca joncțiunea finală a undei P cu revenirea acesteia la linia de bază – segmentul PR în fiecare derivație ECG.

Dispersia undei P (P_d) care se calculează prin diferența absolută între durata maximă a undei P și durata minimă a undei P dintre valorile măsurate în oricare dintre cele 12

derviații standard pe ECG de suprafață în ritm sinusal. Valoarea normală a Pd este considerată a fi 29 ± 9 ms, iar valorile peste 40ms sunt concludente pentru existența activității electrice heterogene la nivelul regiunilor diferite ale atriului, valoare care are sensibilitate 77% și specificitate 82%, cu o valoare predictivă pozitivă de 85% în separarea populației cu măcar un episod de PAF versus normali (20).

Ecocardiografia transtoracică bidimensională

Pacienții incluși au fost evaluați ecocardiografic transtoracic prin intermediul ecografelor din laboratorul de ecocardiografie Eurocolab din Clinica de Cardiologie a Institutului de Urgență pentru Boli Cardiovasculare “Prof. Dr. C. C. Iliescu” - Vivid 7 și E9 (GE Healthcare, Horten, Norway), cu sondă transtoracică cardiacă M4S. Achiziția imaginilor transtoracice a fost realizată urmând recomandările ghidurilor de imagistică actuale. Imaginile obținute cu optimizarea ferestrei ecocardiografice prin ajustarea frecvenței sondei cu ultrasunete, dimensiunea și adâncimea, au fost analizate offline pe stația de lucru Echopac.

Evaluarea dimensiunilor AS a constat în măsurarea diametrelor anteroposterior și mediolateral al AS, ariei AS și a volumului AS prin metoda Simpson în ferestrele ecocardiografice parasternal ax lung, apical 4 și 2 camere. Aria și volumele au fost indexate la suprafața corporală.

Volume atriale măsurate din apical 4 camere și 2 camere s-au realizat în diferite momente ale ciclului cardiac cu imaginea centrată pe atriul stâng și excluzând aria de sub inelul mitral și orificiul de vărsare al venelor pulmonare.

Pentru evaluarea dimensiunilor atriului drept s-au măsurat diametrele transvers și longitudinal al AD din secțiunea apical 4 camere, aria atriului drept și măsurătorile volumetrice -volumul maxim AD (Vol max AD și indexat Vol maxAD i.), volumul minim AD (VolADmin).

Funcția atriului stâng a fost evaluată prin metoda fazică volumetrică după formula:
Frația de ejecție (FEAS) = $(Vol_{max} - Vol_{min}) / Vol_{max} \times 100$

O altă evaluare ecocardiografică a funcției atriale, independentă de ritm a fost descrisă ca fiind *indicele funcției atriului stâng (IFAS)*, un marker care încorporează analogi ai debitului cardiac, mărimea AS și funcția de rezervor atrial.

Indexul funcției atriului stâng se calculează după formula:

$$\text{Indexul funcției AS(IFAS)} = \text{FEAS} \times \text{TEVS-IVT} / \text{Vol max AS}$$

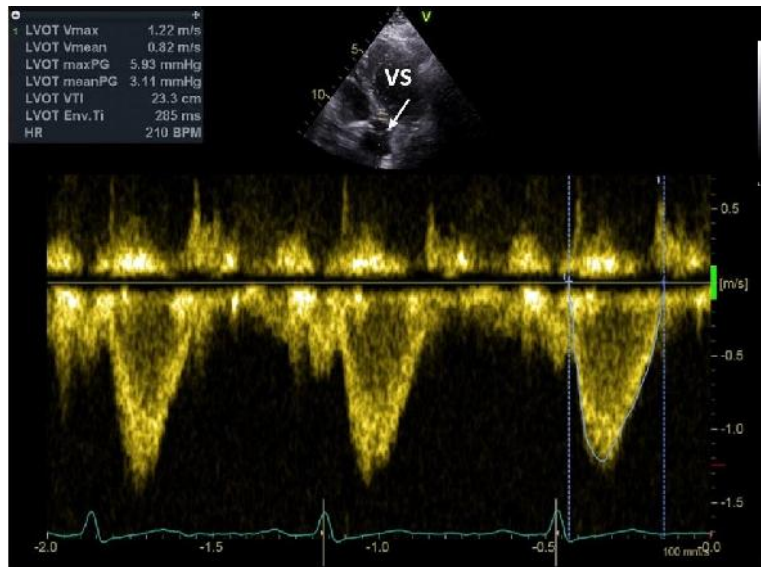


Figura 2. Interogare Doppler Pulsat în tractul de ieșire a ventriculului stâng (TEVS) cu măsurarea integralei viteză timp (IVT)=23.3cm

Similar evaluărilor atriului stâng, după aceleași formule, s-a calculat fracția de ejecție totală a AD și indexul funcției AD.

Nu în ultimul rând, au fost studiate dimensiunea ventriculului drept și funcția sistolică, gradul regurgitării tricuspidiene, presiunea sistolică estimată în artera pulmonară (PAPs), fracția de ejecție a ventriculului stâng, dimensiunile ventriculului stâng, patternul diastolic mitral și vitezele diastolice la nivelul inelului mitral septal și lateral prin Doppler tisular.

REZULTATE

I. Studiul relației dintre remodelarea atrială și parametri ecocardiografici bidimensionali la pacienții cu fibrilație atrială fără boală cardiacă structurală

Analiza descriptivă a pacienților studiați

Caracteristicile demografice ale populației studiate : valoarea medie a vârstei a fost $71,03 \pm 10,73$ ani dintre care 56,9% de sex feminin, cu o medie a IMC de $27,48 \pm 5,69$. Analiza acestora separată între cele 3 grupuri (grupul pacienților cu fibrilație atrială permanentă, grupul cu fibrilație atrială paroxistică și grupul control), nu arată o diferență statistică în ceea ce privește vârsta, sexul și IMC indexat. S-a evidențiat o diferență semnificativă statistic a valorii tensionale sistolice între grupul control și cel de FA paroxistică ($117,75 \pm 14,62$ vs $132,19 \pm 28,79$, $p=0,013$) și cum ne așteptam a alurii ventriculare care a fost net superioară ca medie în grupul de FA permanentă ($p=0,013$).

Patologiile care sunt considerate factori de risc cardiovascular dar care au expresie și asupra remodelării atriale sunt hipertensiunea arterială (definită ca valori ale tensiunii arteriale mai mari ca 140/90mmHg) în proporție de 78,8% în lotul studiat, diabetul zaharat (hemoglobină glicozilată peste 6.5%) cu pondere de 23,4% în lot, dislipidemie (LDL peste 120mg/dl) în procent de 73,7%, fumat și obezitate în proporții în jur de 30% .

Studiul parametrilor ecocardiografici bidimensionali

În evaluarea indirectă a remodelării atriale, un rol important îl au parametrii funcției sistolice și diastolice ai ventriculului stâng. Modificările acestora pot sugera prezența disfuncției diastolice în primul rând sau și sistolice ventriculare ca răspuns al remodelării cardiace induse de fibroza în cadrul FA. Astfel, în lotul studiat, între grupuri (Tabel 1 și Tabel 2.), se observă o scădere a velocităților miocardice septale și laterale la cei cu FA față de control ($8,37 \pm 1,31$ vs $7,89 \pm 10,75$ vs $6,31 \pm 1,21$, $p=0,000$ între pacienții cu FA), o creștere semnificativă a velocității mitrale exprimată prin unda E între grupurile de FA ($p=0,050$ și $0,016$), acestea fiind asociate cu scăderea ușoară a fracției de ejecție VS față de control ($61,09 \pm 4,52$ vs $57,56 \pm 7,07$, $p=0,006$) și cu o creștere a presiunilor ventriculare E/E' ($7,00 \pm 1,61$ vs $10,84 \pm 2,73$, $p=0,000$) în rândul celor cu FA, toate acestea fiind expresia disfuncției diastolice secundare.

În ceea ce privește parametri structurali și ai funcției ventriculului drept, se observă ilustrat în Tabelul 1., de asemenea o scădere a funcției ventriculare asociată proporțional cu creșterea dimensiunilor. Astfel, exista o creștere semnificativă statistic a diametrului VD indexat între cele 3 grupuri ($p=0,000$), cu o scădere a funcției (TAPSE) semnificativ statistică între control și cele 2 grupuri de FA ($23,78\pm 2,74$ vs $20,73\pm 3,57$, $p=0,000$) și o creștere secundară semnificativă a presiunilor arteriale pulmonare sistolice între toate grupurile ($p=0,000$).

Tabel 1. Parametri ecografici bidimensionali în grupul control (normali) comparativ cu subgrupurile de pacienți cu FA paroxistică și permanentă.

Variabilă	Grup control (normali)	FA paroxistică (n=48)	FA permanentă (n=89)
S Septal (cm/s)	8,37±1,31	7,89±10,75 <i>P=0,642</i>	6,31±1,21 <i>P=0,001</i>
S lateral (cm/s)	9,90±1,67	7,65±1,52 <i>P=0,001</i>	7,89±1,41 <i>P=0,001</i>
E mitral (cm/s)	77,25±13,88	74,55±19,55 <i>P=0,867</i>	87,84±17 <i>P=0,050</i>
E' (cm/s)	11,46±2,38	7,38±2,36 <i>P=0,001</i>	8,20±1,57 <i>P=0,001</i>
E/E'	7,00±1,61	10,85±3,67 <i>P=0,001</i>	10,84±2,73 <i>P=0,001</i>
FEVS (%)	61,09±4,52	59,81±3,99 <i>P=0,497</i>	57,56±7,07 <i>P=0,006</i>
Diametrul VDI (mm)	17,00±1,69	18,41±2,89 <i>P=0,024</i>	22,35±5,23 <i>P=0,001</i>
TAPSE (mm)	23,78±2,74	22,08±3,29 <i>P=0,044</i>	20,73±3,57 <i>P=0,001</i>

PAPs (mmHg)	22,31±3,04	30,43±8,32	34,01±7,43
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
Diam. AP al AS (mm)	33,09±3,27	40,25±4,47	47,48±4,00
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
Aria ASmax (cm ²)	17,26±2,21	23,55±4,30	32,32±5,74
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
Vol.ASmax Indexat (ml)	27,00±5,79	41,97±10,94	62,70±30,40
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
Vol ASmin (ml)	19,40±6,74	49,93±20,95	96,14±81,92
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
Diam ML AD (mm)	33,65±2,82	35,87±6,71	43,93±9,00
		<i>P=0,131</i>	<i>P=0,001</i>
Vol AD max Indexat (ml)	31,79±11,67	32,59±8,92	63,84±33,89
		<i>P=0,925</i>	<i>P=0,001</i>
Arie max AD (cm ²)	17,34±2,16	18,91±4,14	24,71±2,85
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
FEAS	61,35±9,09	38,81±13,94	27,16±14,05
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
IFAS	50,09±16,43	22,28±13,75	16,69±16,72
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
FEAD	61,24±9,32	45,70±15,31	25,73±10,56
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>
IFAD	51,78±13,17	31,01±16,68	11,76±30,80
		<i>P=0,001</i>	<i>P=0,001</i>

Rezultatele sunt exprimate cã medie,deviație standard AS atriu stâng, AD atriu drept, Diam APAS- diametrul anteroposterior atriu stâng, Diam VDI- diametrul ventricul drept indexat, Diam ML AD- diametrul mediolateral atriu drept, FEVS- fracție de ejeție a ventriculului stâng, FA- fibrilație atrială, FEAD –fracția de ejeție a atriului drept, FEAS –fracția de ejeție a atriului stâng, IFAS- indexul funcției atriului stâng, IFAD- indexul funcției atriului drept, max- maxim, min-minim, PAPS- presiunea arterial pulmonara sistolica, TAPSE-excursia sistolica a planului Inelului tricuspidian, VD ventricul drept , Vol AS maxI- volum maxim atriu stâng indexat , Vol ADmaxI- volum atriu drept maxim indexat

Tabel 2. Parametri ecografici bidimensionali în subgrupul de pacienți cu FA paroxistică comparativ cu subgrupul cu FA permanentă.

Variabilă	FA paroxistică (n=48)	FA permanentă (n=89)	Valoare P
S Septal (cm/s)	7,89±10,75	6,31±1,21	P=0,187
S lateral (cm/s)	7,65±1,52	7,89±1,41	P=0,894
E mitral (cm/s)	74,55±19,55	87,84±17	P=0,016
E' (cm/s)	7,38±2,36	8,20±1,57	P=0,272
E/E'	10,85±3,67	10,84±2,73	P=1,00
FEVS (%)	59,81±3,99	57,56±7,07	P=0,060
Diametrul VDI (mm)	18,41±2,89	22,35±5,23	P=0,001
TAPSE (mm)	22,08±3,29	20,73±3,57	P=0,083
PAPs (mmHg)	30,43±8,32	34,01±7,43	P=0,043
Diam. AP al AS (mm)	40,25±4,47	47,48±4,00	P=0,001
Aria ASmax (cm ²)	23,55±4,30	32,32±5,74	P=0,001
Vol.ASmax Indexat (ml)	41,97±10,94	62,70±30,40	P=0,001
Vol ASmin (ml)	49,93±20,95	96,14±81,92	P=0,001

Diam ML AD (mm)	35,87±6,71	43,93±9,00	P=0,001
Vol AD max Indexat(ml)	32,59±8,92	63,84±33,89	P=0,001
Arie max AD (cm ²)	18,91±4,14	24,71±2,85	P=0,001
FEAS	38,81±13,94	27,16±14,05	P=0,001
IFAS	22,28±13,75	16,69±16,72	P=0,770
FEAD	45,70±15,31	25,73±10,56	P=0,001
IFAD	31,01±16,68	11,76±30,80	P=0,001

Rezultatele sunt exprimate cã medie,deviație standard AS atriu stâng, AD atriu drept, Diam APAS- diametrul anteroposterior atriu stâng, Diam VDI- diametrul ventricul drept indexat, Diam ML AD- diametrul mediolateral atriu drept, FEVS- fracție de ejeție a ventriculului stâng, FA- fibrilație atrială, FEAD –fracția de ejeție a atrului drept, FEAS –fracția de ejeție a atrului stâng, IFAS- indexul funcției atrului stâng, IFAD- indexul funcției atrului drept, max- maxim, min-minim, PAPS- presiunea arterial pulmonara sistolica, TAPSE-excursia sistolica a planului Inelului tricuspidian, VD ventricul drept , Vol AS maxI- volum maxim atriu stâng indexat , Vol ADmaxI- volum atriu drept maxim indexat

Remodelarea atrială are impact în primul rând asupra structurii și funcției atrului stâng, acesta fiind considerat un biomarker al ei. Este cunoscută în literatură validarea unor parametrii structurali cã diametrul anteroposterior și volumul indexat al atrului stâng cu rol prognostic al FA. Astfel, studiul parametrilor structurali atriali stângi (Tabelul 1. și Tabel 2.), asa cum ne așteptãm ne aratã o creștere semnificativã a diametrului antero-posterior, ariei, volumului maxim indexat și volumului minim, între grupul control și fiecare dintre cele douã grupuri cu pacienți cu FA, în fiecare caz semnificația statisticã fiind p=0,000. Cea mai importantã diferență se observã totuși la nivelul diferențelor dintre volumele mäsurate între grupuri; Volmax i AS (27,00±5,79 vs 41,97±10,94 vs 62,70±30,40, p=0,000).

În ceea ce privește structura atrului drept, în studiul nostru se evidențiazã o creștere semnificativã a dimensiunii mediolaterale (33,65±2,82 vs 43,93±9,00, p=0,000), a ariei și volumului AD maxim indexat (31,79±11,67 vs 63,84±33,89, p=0,001) doar între control și cei cu FA permanentã, cât și între cele douã grupuri de FA. Astfel, în grupul de FA paroxisticã valorile structurale au fost similare cu cele din grupul control.

Din punctul de vedere al studiului funcției atriale stângi și drepte, se observă o scădere statistic semnificativă a IFAS și IFAD (50.09 ± 16.43 vs 22.28 ± 13.75 vs 16.69 ± 16.72 , $p=0,001$) și (51.78 ± 13.17 vs 31.01 ± 16.68 vs 11.76 ± 30.80 , $p=0,001$) cât și a FEAS și FEAD între grupul control și subgrupurile de FA, cât și între cele două subgrupuri de FA.

Analiza corelațiilor indicilor ecocardiografici bidimensionali ai atriului stâng

Corelația indexului funcției atriului stâng cu alți indici ecocardiografici bidimensionali

Indexul funcției atriale stângi, un parametru independent de ritm ce se poate calcula ușor din ecocardiografia bidimensională și care încorporează structura, funcția și adițional analogi ai debitului cardiac. Am utilizat corelația univariată și ulterior multivariată pentru a demonstra sensibilitatea și specificitatea acestuia ca predictor al fibrilației atriale, marker sensibil. Astfel, în grupul pacienților cu fibrilație atrială paroxistică (Tabel 3) se observă corelații inverse moderate cu parametri de structură ai atriului stâng și drept, volum atriu drept maxim indexat ($r=-0.516$, $p<0,0001$) și direct proporționale fracția de ejeție a atriului drept ($r=0.309$, $p=0,0035$) și indexul funcției atriului drept ($r=0.417$, $p=0,004$).

În grupul pacienților cu fibrilație atrială, se observă pe lângă corelațiile deja existente din primul grup și corelații care evidențiază interrelația cu disfuncția sistolică și diastolică ventriculară în concordanță cu evoluția fibozei și a remodelării cardiace, astfel există o corelație inversă moderată cu presiunile de umplere ale ventriculului stâng E/E' ($r=-0.378$, $p<0,0001$), funcția sistolică a VS exprimată prin fracția de ejeție a VS ($r=0.181$, $p=0,020$) și a funcției ventriculului drept TAPSE ($r=0.327$, $p<0,0001$), fiind primul parametru din cele evaluate până acum care stabilește corelația și cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (Tabel 4).

Tabel 3. Corelația indexului funcției atriului stâng cu alți indici ecocardiografici bidimensionali în grupul pacienților cu fibrilație atrială paroxistică

Variabile	r coeficient (IFAS)	Semnificație statistică (p)
Diam AD ML	-0,368	0,011
Aria AD	-0,440	0,003
Vol AD max i	-0,516	<0,0001
FEAD	0,309	0,035
IFAD	0,417	0,004
S septal	-0,019	0,902
E	-0,282	0,071
E'	-0,256	0,106
E/E'	-0,024	0,899
E/A	-0,313	0,087
FEVS	0,076	0,621
Diam VD i	-0,246	0,096
TAPSE	0,240	0,104
PAPS	-0,290	0,048

AS atriu stâng, AD atriu drept, Diam ML AD- diametrul mediolateral atriu drept, FEVS- fracție de ejecție a ventriculului stâng, FA- fibrilație atrială, FEAD –fracția de ejecție a atriului drept, IFAS- indexul funcției atriului stâng, IFAD- indexul funcției atriului drept, max- maxim, min-minim, PAPS- presiunea arterială pulmonară sistolică, R coeficient- coeficient de corelație, TAPSE-excursia sistolică a planului Inelului tricuspidian, VD ventricul drept, Vol AS maxI- volum maxim atriu stâng indexat, Vol ADmaxI- volum atriu drept maxim indexat

Tabel 4. Corelația indexului funcției atriului stâng cu alți indici ecocardiografici bidimensionali la pacienții cu fibrilație atrială permanentă

Variabile	r coeficient (IFAS)	Semnificație statistică (p)
Diam AD AP	-0,144	0,065
Aria AD	-0,222	0,008
Vol AD max i	-0,242	0,002
FEAD	0,604	<0.0001
IFAD	0,550	<0.0001
S septal	0,019	0,850
E	-0,166	0,103
E'	0,387	<0.0001
E/E'	-0,378	<0.0001
E/A	0,289	0,024
FEVS	0,181	0,020
Diam VD i	-0,353	<0.0001
TAPSE	0,327	<0.0001
PAPS	-0,520	<0.0001

AS atriu stâng, AD atriu drept, Diam ML AD- diametrul mediolateral atriu drept, FEVS- fracție de ejeție a ventriculului stâng, FA- fibrilație atrială, FEAD –fracția de ejeție a atriului drept, IFAS- indexul funcției atriului stâng, IFAD- indexul funcției atriului drept, max- maxim, min-minim, PAPS- presiunea arterial pulmonara sistolica, R coeficient- coeficient de corelație, TAPSE-excursia sistolica a planului Inelului tricuspidian, VD ventricul drept, Vol AS maxI- volum maxim atriu stâng indexat, Vol ADmaxI- volum atriu drept maxim indexat

Corelația indexului funcției atriului drept cu alti indici ecocardiografici bidimensionali

Indexul funcției atriului drept, ca și în cazul indexului de atriu stâng este un parametru care încorporează evaluarea funcției și a structurii atriale cu asocierea parametrilor ce exprima debitul cardiac, fiind independent de ritm. După cunoștința noastră este primul studiu care folosește indexul de funcție al atriului drept în evaluarea fibrilației atriale și în încercarea de a determina anumiți parametri având o sensibilitate superioară.

În studiul nostru, indexul funcției atriale drepte (Tabel 5 și 6) a evidențiat corelații cu toți parametri de structură și funcție atriali, nu s-a corelat cu indicii de funcție sistolică și diastolică în grupul pacienților cu fibrilație atrială paroxistică. Totuși, în grupul comun de fibrilație atrială acesta a asociat corelații slabe și moderate cu funcția diastolică E/A ($r=0.359$, $p=0.004$), funcția sistolică a ventriculului stâng FEVS ($r=0.174$, $p=0.025$) și funcția sistolică a ventriculului drept TAPSE ($r=0.332$, $p<0.0001$), întărind dovada împreună cu cele prezentate anterior a progresiei fibrozei cardiace și a remodelării cardiace complete.

Tabel 5. Corelația indexului funcției atriului drept cu alti indici ecocardiografici bidimensionali în grupul pacienților cu fibrilație atrială paroxistică

Variable	r coeficient (IFAD)	Semnificație statistică (p)
S septal	-0.090	0.563
E	-0.145	0.352
E'	-0.226	0.146
E/E'	-0.004	0.978
E/A	0.261	0.156
FEVS	0.025	0.871
Diam VD i	-0.135	0.359
TAPSE	0.204	0.165
PAPS	-0.099	0.501

AD atriu drept, FEVS- fracție de ejeție a ventriculului stâng, FA- fibrilație atrială, PAPS- presiunea arterial pulmonara sistolica, R coeficient- coeficient de corelație, TAPSE-excursia sistolica a planului Inelului tricuspidian, VD ventricul drept, Vol ADmaxI- volum atriu drept maxim indexat

Tabel 6. Corelația indexului funcției atriului drept cu alți indici ecocardiografici bidimensionali la pacienții cu fibrilație atrială permanentă

Variabile	r coeficient (IFAD)	Semnificație statistică (p)
S septal	0,064	0,526
E	-0,201	0,045
E'	0,282	0,005
E/E'	-0,331	0,001
E/A	0,359	0,004
FEVS	0,174	0,025
Diam VD i	-0,469	<0.0001
TAPSE	0,332	<0.0001
PAPS	-0,515	<0.0001

AD atriu drept, FEVS- fracție de ejecție a ventriculului stâng, FA- fibrilație atrială , PAPS- presiunea arterială pulmonară sistolică, R coeficient- coeficient de corelație, TAPSE- excursia sistolică a planului Inelului tricuspidian, VD ventricul drept , Vol ADmaxI- volum atriu drept maxim indexat

Analiza corelațiilor multivariate a indicilor de structură și funcție atriale

Am efectuat analiza ROC pentru a aprecia acuratețea fiecărui indice ecocardiografic utilizat de structură și funcție a atriului drept și stâng pentru evaluarea fibrilației atriale și prezicerea acesteia prin parametri mai sensibili și specifici (Figura 3, 4, 5 și 6). Referitor la parametri structurali ai atriului stâng aceștia s-au dovedit a fi similari ca și sensibilitate și specificitate pentru fibrilația atrială. În cazul indicilor de structură ai atriului drept s-a arătat o sensibilitate și specificitate similară în cazul diametrului medio lateral și al ariei atriului drept dar nu și în cazul volumului indexat de atriu drept, care a fost mult inferior.

În ceea ce privește indicii de funcție, indexul funcției de atriu stâng s-a evidențiat ușor mai precis față de fracția de ejecție a atriului stâng, similar indexului funcției de atriu drept, aceștia având o sensibilitate și specificitate mai crescută în predicția fibrilației atriale.

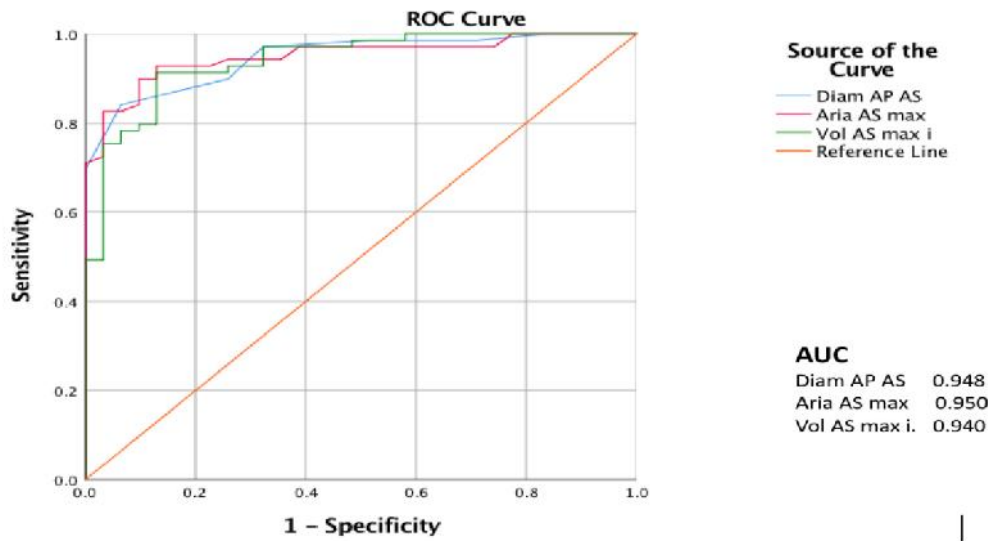


Figura 3. Curbele ROC pentru indicii structurali ai atrului stâng (diametrul atrului stâng- Diam AP AS, aria atrului stâng- Aria AS max, volumul maxim atriu stâng- Vol AS max I) în prezicerea fibrilației atriale

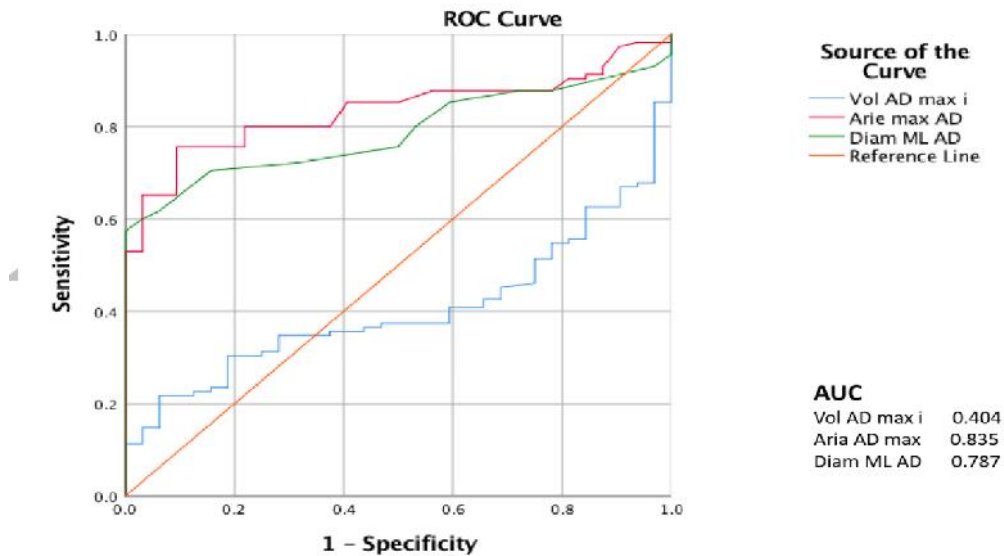


Figura 4. Curbele ROC pentru indicii structurali ai atrului drept (diametrul atrului drept- Diam ML AD, aria atrului drept- Arie max AD, volumul maxim atriu drept- Vol AD max i) în prezicerea fibrilației atriale

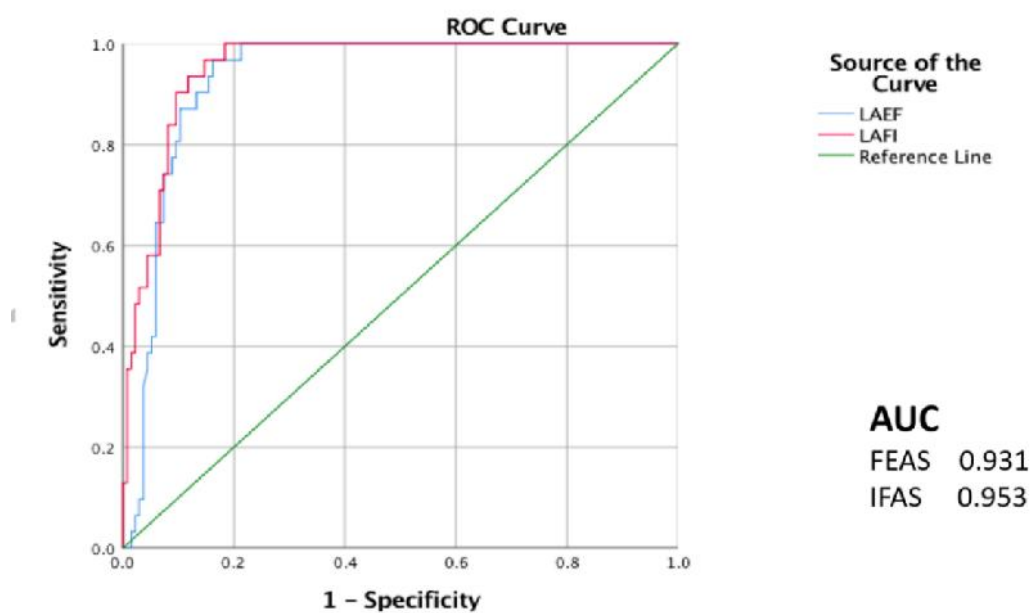


Figura 5. Curbele ROC pentru indicii funcției atrului stâng (fracția de ejeție a atrului stâng- LAEF, indexul funcției atrului stâng- LAFI) în prezicerea fibrilației atriale

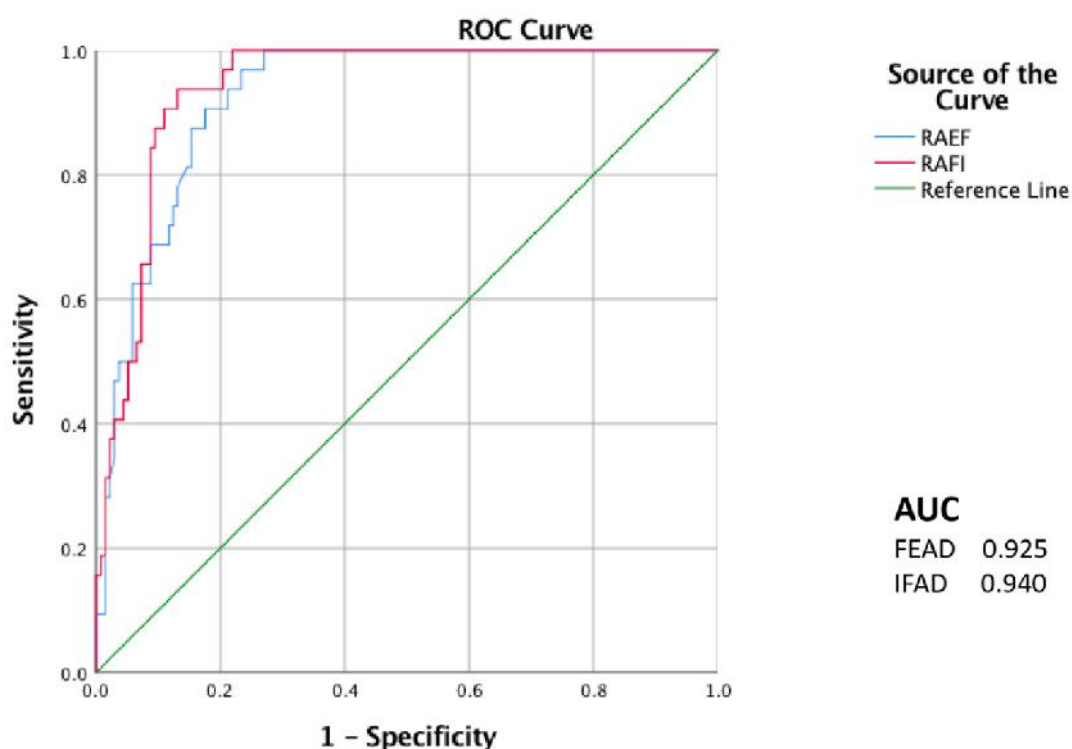


Figura 6. Curbele ROC pentru indicii funcției atrului drept (fracția de ejeție a atrului drept- RAEF, indexul funcției atrului drept- RAFI) în prezicerea fibrilației atriale

II. Studiul relației dintre parametri electrici ai undei P și indicii ecocardiografici atriali la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică în absența bolii cardiace structurale

Caracteristici generale

Studiul între grupuri (grupul de fibrilație atrială paroxistică vs grup control), în grupul celor cu FA paroxistică media vârstei a fost de $64,41 \pm 9,5$ dintre care 53% femei, fără să existe o diferență statistică semnificativă între acestea în cele două loturi. Totuși există o superioritate semnificativă statistic în ceea ce privește IMC între cei care au avut episoade de FA paroxistică ($28,57 \pm 4,7$, $p=0,027$), cu remarcă că în nici un grup nu s-au înregistrat medii de normopondere. De asemenea există o inferioritate semnificativă la evaluarea alurii ventriculare ($68,0 \pm 10,5$, $p=0,002$).

Studiul parametrilor undei P

Între pacienții cu FA paroxistică, valoarea duratei maxime a undei P a fost de $99,39 \pm 16,66$ ms; durata minimă a undei P a fost $47,45 \pm 9,84$ ms, dispersia undei P de $51,94 \pm 12,02$ ms față de doar $28,17 \pm 7,48$ ms în grupul control și amplitudinea undei P în DII a fost $0,09 \pm 0,02$ ms. Aceleași măsurători au fost efectuate și pentru grupul control, toate fiind reprezentate în Tabelul 7. Exceptând diferența nesemnificativă a duratei maxime a undei P între grupuri, toți ceilalți parametri au atins nivelul de relevanță statistic (semnificație înaltă pentru P_{min} , P_d , P_a ($P=0,001$)).

Tabel 7. Studiul parametrilor undei P între lotul martor și lotul FA paroxistica

Variabile	Normali (n=30)	FA paroxistică (n=49)	P
P max, ms	$92,50 \pm 12,57$	$99,39 \pm 16,66$	0,055
P min, ms	$64,33 \pm 12,15$	$47,45 \pm 9,84$	0,001
P_d , ms	$28,17 \pm 7,48$	$51,94 \pm 12,02$	0,001
P_a DII, mm	$0,13 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,02$	0,001
P_a V1, mm	$0,102 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,18$	0,004

Rezultatele sunt exprimate ca medie \pm deviație standard P_{max} -durata maximă a undei P, P_{min} - durata minimă unda P, P_d - dispersia undei P, P_a - amplitudinea undei P

Studiul parametrilor indicilor ecocardiografici bidimensionali atriali

Tabel 8. Comparație între indicii ecografici bidimensionali atriali în lotul martor (normali) versus lotul cu FA paroxistică

	<i>Normali</i>	<i>FA paroxistică</i>	<i>P</i>
	<i>N=30</i>	<i>N=49</i>	
<i>Atriul stâng</i>			
<i>Diam AP (mm)</i>	33±3	39±14	<0.0001
<i>Aria AS (cm²)</i>	17±2	22±4	<0.0001
<i>Vol max AS (ml)</i>	50±11	70±15	<0.0001
<i>FEAS</i>	61.4±9.4	44.6±13.4	<0.0001
<i>IFAS</i>	51.6±13.5	26.8±11.6	<0.0001
<i>Atriul drept</i>			
<i>Diam ML (mm)</i>	34±3	37±5	0.0005
<i>Aria AD (cm²)</i>	17±2	18±4	0.1635
<i>Vol max AD(ml)</i>	50±11	52±14	0.6379
<i>FEAD</i>	61.3±9.3	47.1±13.6	<0.0001
<i>IFAD</i>	51.5±13.5	33±16.7	<0.0001

Rezultatele sunt exprimate ca medie,deviație standard AS atriul stâng, AD atriul drept, Diam AP- diametrul anteroposterior, Diam ML- diametrul mediolateral, FA- fibrilație atrială, FEAS –fracția de ejeție a atriului stâng, IFAS- indexul funcției atriului stâng, FEAD – fracția de ejeție a atriului drept, IFAD- indexul funcției atriului drept, Vol max AS –volum atriul stâng maxim,Vol ADmax- volum atriul drept maxim

Studiul comparativ al indicilor atriali reprezentat în Tabelul 8. între grupurile de FA paroxistică și control, evidentiază la nivelul atriului stâng un diametru antero-posterior, aria și volum indexat semnificativ ($p < 0.0001$) mai crescute în grupul FA. Aceeași pacienți au avut

o funcție AS de rezervor modificată semnificativ (44.6 ± 13.4 vs 61.4 ± 9.4 , $p < 0.0001$) dar și o scădere înalt semnificativă a indexului de funcție atrială (26.8 ± 11.6 vs 51.6 ± 13.5 , $p < 0.0001$).

Similar, tot în grupul de FA paroxistică, raportat la atriul drept, s-a evidențiat o modificare importantă în sensul alterării funcției exprimată prin indexul funcției atrial (33 ± 16.7 vs 51.5 ± 13.5 , $p < 0.0001$) și funcția de rezervor (47.1 ± 13.6 vs 61.3 ± 9.3 , $p < 0.0001$). Nu s-au găsit diferențe semnificative statistic comparativ cu grupul control în ceea ce privește aria și volumul de atriu drept, chiar dacă diametrul medio-lateral a fost statistic mai mare în acest grup (37 ± 5 vs 34 ± 3 , $p = 0.0005$).

Corelații ale parametrilor undei P cu indicii ecocardiografici bidimensionali atriali

Studiul relației între dispersia undei P(Pd) și indicii atriali (Tabelul 9.) a arătat o corelație bună pozitivă cu diametrul anteroposterior AS ($r = 0,350$, $P = 0,001$), aria și volum AS ($r = 0,437$, $P = 0,001$) și de asemenea corelație bună, inversă cu fracția de ejeție AS ($r = -0,437$, $P = 0,001$) și AD ($r = -0,470$, $P = 0,001$) dar și cu indexul funcției AS ($r = -0,437$, $P = 0,001$) și AD ($r = -0,503$, $P = 0,001$). Nu au fost găsite corelații cu volumul maxim AD, în timp ce cu dimensiunea mediolaterală și aria AD a existat doar o corelație slabă ($r = 0,278$, $p = 0,028$). În plus dispersia undei P se corelează pozitiv cu presiunile de umplere VS exprimate prin raportul E/E' ($r = 0,379$, $p = 0,004$).

Tabel 9. Corelațiile dispersiei undei P(Pd) cu indicii ecocardiografici bidimensionali atriali în lotul cu Fibrilație Atrială paroxistică

Variabile	Pd – r coefficient	Semnificație statistică (p)
Diam AS AP,mm	0,350	0.001
Aria AS,cm ²	0,437	0.001
Vol AS max,ml	0,315	0.024
FEAS	-0,316	0,005

IFAS	-0,437	0.001
Diam AD ML,mm	0,383	0,002
Aria AD,cm ²	0,278	0,028
Vol AD max,ml	0,217	0,088
FEAD	-0,470	0.001
IFAD	-0,503	0.001
E/A	-0,464	<0.0001
E/E'	0,379	0,004

AS- atriu stâng,AD- atriu drept, Diam.AS AP-diametrul anteroposterior atriu stâng, Diam AD ML-diametrul mediolateral atriu drept, FEAS-fracția de ejeecție atriu stâng, FEAD- fracția de ejeecție atriu drept, IFAS-indexul funcție atriului stâng , IFAD- indexul funcției atriu drept, Vol AS max- volum maxim atriu stang, Vol AD max- Volum maxim atriu drept

Corelații între peptidul natriuretic tip B și parametrii electrici și indicii ecocardiografici bidimensionali atriali în lotul cu Fibrilație Atrială paroxistică

Nivelurile serice ale peptidului natriuretic reprezintă un marker cu valoare prognostică, știind că se corelează bine cu gradul disfuncției sistolice ale ventriculului stâng. Astfel, și în studiul nostru s-a evidențiat o corelație slabă, invers proporțională cu indicii de funcție ai celor două atri, fracția de ejeecție AS, indexul funcției de atriu stâng ($r = -0,291$, $p = 0,018$) și indexul funcției atriului drept ($r = -0,288$, $p = 0,010$), cât și corelație pozitivă cunoscută cu presiunile de umplere ventriculare ($r = 0,287$, $p = 0,017$) (Tabel 10).

La nivel electric (Tabel 11), singurele corelații au fost cu Pmax ($r = 0,337$, $p = 0,014$) și mai bună cu dispersia undei P ($r = 0,347$, $p = 0,007$).

Tabel 10. Corelațiile peptidului natriuretic de tip B cu indicii ecocardiografici bidimensionali atriali în lotul cu Fibrilație atrială paroxistică

Variabile	r coeficient (NTproBNP)	Semnificație statistică (p)
Diam AS AP	0,278	0,069
Aria AS	0,313	0,078
Vol AS max	0,147	0,079
FEAS	-0,206	0,047
IFAS	-0,291	0,018
Diam AD AP	0,194	0,027
Aria AD	0,180	0,433
Vol AD max	0,178	0,217
FEAD	-0,389	0,001
IFAD	-0,288	0,010
E/A	-0,372	0,021
E/E'	0,287	0,017

AS- atriu stâng, AD- atriu drept, Diam AS AP-diametrul anteroposterior atriu stâng, Diam AD ML-diametrul mediolateral atriu drept, FEAS-fracția de ejeție atriu stâng, FEAD- fracția de ejeție atriu drept, IFAS- indexul funcție atriului stâng, IFAD- indexul funcției atriu drept, Vol AS max- volum maxim atriu stang, Vol AD max- Volum maxim atriu drept

Tabel 11. Corelațiile peptidului natriuretic de tip B cu parametri undei P în lotul cu Fibrilație Atrială paroxistică

Variabile	r coeficient (NTproBNP)	Semnificație statistică (p)
Pmax, ms	0,337	0,014
Pmin, ms	-0,094	0,575
Pd, ms	0,347	0,007
PA DII, mm	-0,006	0,972
PA V1, mm	-0,032	0,862

Pmax- durata maxima unda P, Pmin –durata minima unda P, Pd-dispersia undei P, PA- amplitudinea P

Analiza corelațiilor multivariate a indicilor de structură și funcție atriali, a parametrilor electrici și a peptidului natriuretic de tip B

Am efectuat analiza ROC pentru a aprecia acuratețea fiecărui indice ecocardiografic utilizat de structură și funcție a atrului drept și stâng, a parametrilor electrici ai undei P pe ECG și a peptidului natriuretic de tip B pentru evaluarea fibrilației atriale și prezicerea acesteia prin parametri mai sensibili și specifici (Figura 7, 8, 9, 10.). Referitor la parametri structurali ai atrului stâng aceștia s-au dovedit a fi similari ca și sensibilitate și specificitate în prezicerea fibrilației atriale. În cazul indicilor de structură ai atrului drept s-a arătat o sensibilitate și specificitate similară în cazul volumului de atriu drept și al ariei atrului drept dar cu o superioritate în prezicere a diametrului medio-lateral al atrului drept.

În ceea ce privește indicii de funcție, indexul funcției de atriu stâng s-a evidențiat ușor mai precis față de fracția de ejeție a atrului stâng, similar indexului funcției de atriu drept, aceștia având o sensibilitate și specificitate mai crescută în predicția fibrilației atriale.

De asemenea, analiza ROC a parametrilor electrici evidentiază dispersia undei P că singurul parametru cu specificitate și sensibilitate crescută în prezicerea fibrilației atriale. Nu în ultimul rând, NTpro BNP reprezintă în studiul nostru un marker care se corelează și prezintă specificitate în ceea ce privește fibrilația atrială.

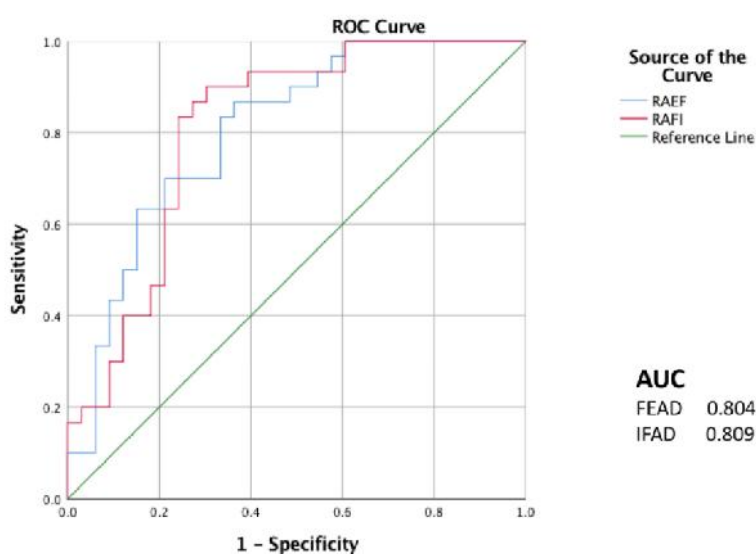


Figura 7. Curbele ROC pentru indicii funcției atrului drept (fracția de ejeție a atrului drept- RAEF, indexul funcției atrului drept- RAFI) în prezicerea fibrilației atriale

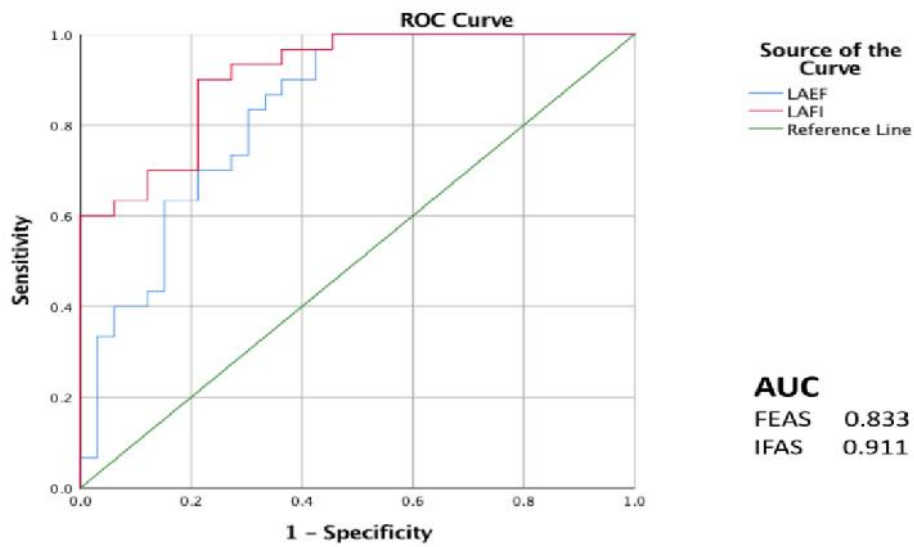


Figura 8. Curbele ROC pentru indicii funcției atrului stâng (fracția de ejecție a atrului stâng- LAEF, indexul funcției atrului stâng- LAFI) în prezicerea fibrilației atriale

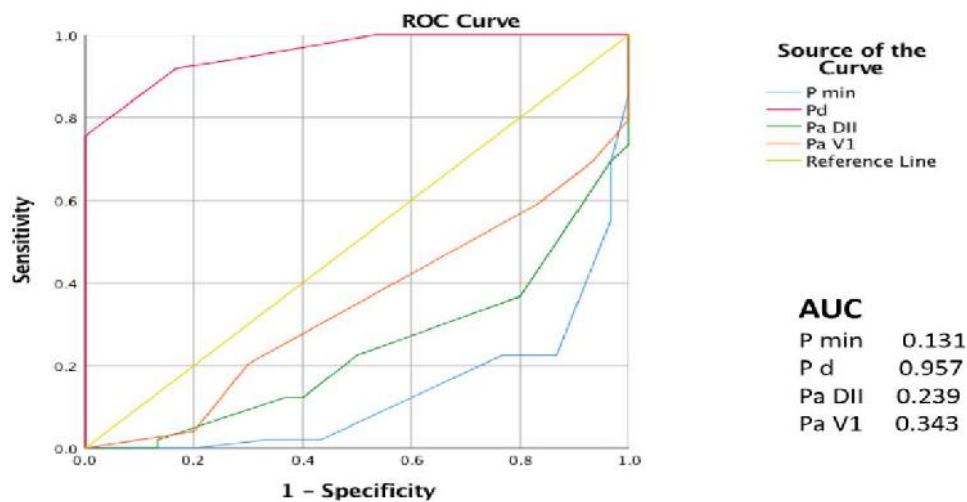


Figura 9. Curbele ROC pentru parametrii electrici (durata minimă unda P- Pmin, dispersia undei P- Pd, amplitudinea undei P –Pa- în derivațiile V1 și DII) în prezicerea fibrilației atriale

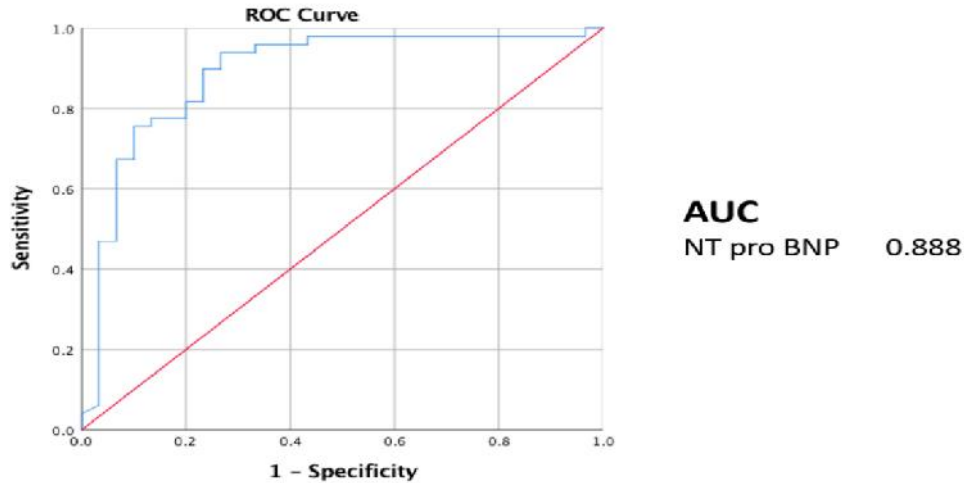


Figura 10. Curba ROC pentru peptidul natriuretic de tip B (Ntpro BNP) în prezicerea fibrilației atriale

Limitele studiului

- Numărul scăzut de pacienți înrolați
- Lipsa urmăririi pe termen lung din punct de vedere ecocardiografic și electric al pacienților
- Parametri electrici și atriali nu pot fi formulați ca și predictorii ai fibrilației atriale
- Lipsa unui soft specializat pentru măsurarea parametrilor undei P

CONCLUZII

Principalele consecințe (în special asupra atriului stâng) ale prezenței fibrilației atriale sunt reprezentate de modificările structurale atriale (mai exact creșterea dimensiunilor atriale) și de alterarea funcției atriale (așa cum s-a observat din modificarea parametrilor ce evaluează funcția atrială), lucru remarcat atât între grupul control și pacienții cu fibrilație atrială dar și între subgrupul cu fibrilație atrială persistentă/permanentă și subgrupul cu fibrilație atrială paroxistică, sugerând astfel o legătură între durata fibrilației atriale și severitatea remodelării atriale. Parametrii atriali structurali au avut sensibilitate și acuratețe similară cu cei funcționali în corelația cu fibrilația atrială, atât față de grupul de control, cât și între cele

două subgrupuri (fibrilație atrială paroxistică/fibrilație atrială persistentă sau permanentă). Dintre corelații funcționali ai fibrilației atriale, indexul funcției atriului stâng a fost ușor mai sensibil față de fracția de ejecție a atriului stâng.

Remodelarea în fibrilația atrială afectează și atriul drept, chiar dacă mai tardiv față de atriul stâng – astfel, în lotul studiat s-a observat o creștere semnificativă a dimensiunilor atriului drept în subgrupul cu fibrilație atrială persistentă/permanentă față de subgrupul cu fibrilație paroxistică și pacienții fără fibrilație atrială. Modificările de dimensiune au fost ne semnificative la cei cu fibrilație atrială paroxistică (fără diferențe notabile față de control) – subliniând faptul că modificările structurale ale atriului drept apar tardiv față de cele de la nivelul atriului stâng. Comparativ cu parametrii structurali, parametrii funcționali ai atriului drept sunt afectați precoce în fibrilația atrială. Dintre aceștia, cel mai sensibil corelant a fost indexul funcției atriului drept. Absența corelației între volumul atriului drept și fibrilația atrială poate fi legată de limitele metodei de măsurare prin ecocardiografie – utilizarea altor metode imagistice mai sensibile (CT, IRM cardiac), fiind, poate, o soluție.

Dintre parametrii electrici, dispersia undei P a fost singurul corelant al fibrilației atriale care a avut acuratețe ridicată. De asemenea, s-a observat o corelație între creșterea dispersiei undei P și presiunile de umplere crescute ale ventriculului stâng, probabil ca o consecință a activării electrice mai tardive a atriului stâng, cu reducerea astfel a eficienței umplerii ventriculare prin pompa atrială.

Singurul parametru biologic care s-a corelat semnificativ cu prezența fibrilației atriale a fost peptidul natriuretic de tip B, cu sensibilitate și specificitate bune.

Totodată, am observat în lotul studiat un impact negativ al fibrilației atriale asupra ventriculului stâng la pacienții cu fibrilație atrială permanentă și persistentă, manifestat prin alterarea semnificativă a funcției diastolice și disfuncție longitudinală sistolică ușoară (aceasta din urmă fiind probabil o consecință a variabilității duratei ciclului cardiac și nu s-a observat o implicație clinică semnificativă).

În concluzie, parametrii atriali de structură și funcție urmăriți în lotul studiat s-au dovedit corelanți ai fibrilației atriale ușor de calculat (nu necesită tehnici ecocardiografice avansate, de tip deformare miocardică), cu reproductibilitate bună, independenți de ritm, iar în ceea ce privește indexul funcției atriale, acesta oferă informații cumulate atât despre structură cât și despre funcția atrială.

CONTRIBUTII PERSONALE

Studiul nostru, a fost conceput cu scopul identificării unor parametri predictivi de apariție a fibrilației atriale ce aduce elemente de originalitate în cercetarea clinică pe baza evaluării unor indici ai funcției atriale, a evaluării indicilor electrici și a corelațiilor dintre ei.

Parametri noi, indicele funcției atriului stâng și drept s-au dovedit a avea sensibilitate și specificitate ridicată, superioară celorlalți indici atriali în prezicerea fibrilației atriale și având în vedere reproductibilitatea bună și independentă de ritmul cardiac, recomandăm utilizarea lor în practică clinică în scopul evaluării precoce a remodelării atriale cu rol în prezicerea eventualelor recurențe ale fibrilației atriale. Din cunoștințele noastre, este primul studiu care utilizează indexul funcției atriale drepte în evaluarea și prezicerea fibrilației atriale. De asemenea, studiul parametrilor electrici ai undei P pe ECG-ul de suprafață identifică dispersia undei P ca parametru sensibil și specific în prezicerea fibrilației atriale, acesta fiind un parametru simplu de evaluat și utilizat în practică clinică. Acesta este primul studiu care realizează corelația dispersiei undei P cu indexul funcției atriului stâng și drept.

Pornind de la rezultatele obținute, mi-am propus continuarea demersului de identificare a markerilor predictivi ai fibrilației atriale, prin evaluarea acestor indici într-un studiu asupra pacienților cu fibrilație atrială paroxistică, cu urmărire prospectivă imediat post conversie, la 1 lună și la 6 luni, pentru a îi putea formula ca predictor și pentru evaluarea fenomenului de reverse remodelare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Stefano BD, Kotecha A, Ahlsson D, Atar B, Casadei M, Castella H-C, Diener H, Heidbuchel J, Hendriks-2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS-*European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016
2. Dang D, Arimie R, Haywood LJ. A review of atrial fibrillation. *J Natl Med Assoc* 2002;94:1036-48
3. Nattel S, B Burstein , and D Dobrev- Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications Originally *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1:62-73

4. Apetrei E., Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă. Romanian Journal of Cardiology | Vol. 22, No. 1, 2012
5. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: from pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15. 203:22-9.
6. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:227–34.
7. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:288–94
8. Burstein B, Comtois P, Michael G, et al. Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res* 2009;105:1213–22.
9. Burstein B, Qi XY, Yeh YH, Calderone A, Nattel S. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res* 2007;76: 442–52.
10. Verheule S, Tuyls E, Gharaviri A, et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomysial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6: 202–11
11. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724–30.
12. Lang RM 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 Jan; 28(1):1-39.e14.doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
13. Boyd AC, Richards DA, Marwick T, Thomas L. Atrial strain rate is a sensitive measure of alterations in atrial phasic function in healthy ageing. *Heart* 2011;97:1513–9.
14. Sardana M, Lessard D, Tsao C.V.; Parikh N.V.; Barton B; et al Association of Left Atrial Function Index with Atrial Fibrillation and Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study ;*Journal of the American Heart Association* Doi: 10.1161/Jaha.117.00843

15. Moon J, Hong YJ, Shim J, et al. Right atrial anatomical remodeling affects early outcomes of nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Circ J*. 2012;76:860–867
16. Luong C, Thompson DJ, Bennett M, Gin K, Jue J, Barnes ME et al . Right atrial volume is superior to left atrial volume for prediction of atrial fibrillation recurrence after direct current cardioversion. *Can J Cardiol*. 2015 Jan;31(1):29-35.
17. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;42: 298—308
18. Gonna H., Gallagher MM, Guo XH, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ. P-wave abnormality predicts recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a prospective study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 19, 57–62 (2014).
19. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135: 733–738
20. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(7):1109e12.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE Articole originale publicate în reviste de specialitate naționale indexate BDI

1. **Andreea Cuculici**, Eduard Apetrei - Atrial remodeling in atrial fibrillation - independent rhythm evaluation; Romanian Journal of Cardiology | Vol. 29, No. 1, 2019 https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2019/04/RRC_art-2.pdf
2. **Andreea Cuculici**, Andrada Guta, Leonard Mandes, Adriana Covaliov, Alina E. Patru, Cristina Ceck, Eduard Apetrei - P-wave dispersion and echocardiographic atrial indices as predictors of paroxysmal atrial fibrillation; Romanian Journal of Cardiology | Vol. 29, No. 2, 2019 https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2019/06/RRC_art-8.pdf