

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



*Noi perspective în cardiomiopatia prin non-compactare de
ventricul stâng*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Coordonator de doctorat:
PROF. UNIV. DR. DRAGOȘ VINEREANU**

**Student doctorand:
IONELA-SIMONA CĂLIN (căs. VIȘOIU)**

2024

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	IV
LISTA ABREVIERILOR	VII
INTRODUCERE	1
I. PARTEA GENERALĂ	3
1. Dezvoltarea trabeculațiilor în timpul gestației	3
1.1 Dezvoltarea camerelor cardiace	3
1.2 Dezvoltarea peretelui ventricular	4
1.3 Compactare miocardică vs creștere alometrică	4
2. Distribuția trabeculațiilor în inima umană adultă normală	7
3. Trabecularea excesivă a ventriculului stâng	9
3.1 Criterii de diagnostic	9
3.2 Etiologie	12
3.2.1 Trabeculare excesivă asociată unei cardiomiopatii	12
3.2.2 Trabeculare excesivă neasociată unei cardiomiopatii	18
3.3 Prezentare clinică	20
3.4 Prognostic	26
II. PARTEA SPECIALĂ	28
4. Ipoteză și obiective generale	28
5. Metodologie generală	30
6. Caracterizarea fiziopatologiei trabeculării excesive a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată: o abordare multimodală	33
6.1 Introducere	33
6.2 Material și metodă	34
6.3 Rezultate	39
6.4 Discuții	46
6.5 Concluzii	50
7. Evaluarea impactului stratului trabeculat al ventriculului stâng asupra funcției diastolice	52
7.1 Introducere	52
7.2 Material și metodă	53
7.3 Rezultate	57

7.4	Discuții	78
7.5	Concluzii	81
8.	Măsurarea fracției de ejecție a stratului trabeculat de-a lungul întregului spectru al funcției sistolice globale a ventriculului stâng	82
8.1	Introducere	82
8.2	Material și metodă	84
8.3	Rezultate	86
8.4	Discuții	100
8.5	Concluzii	103
9.	Concluzii și contribuții personale	104
BIBLIOGRAFIE	108

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în jurnale indexate ISI:

1. **Visoiu I-S**, Rimbasi RC, Nicula AI, Mihaila-Baldea S, Magda SL, Mihalcea DJ, Hayat M, Luchian ML, Chitroceanu AM, Vinereanu D. Multimodality Imaging and Biomarker Approach to Characterize the Pathophysiology of Heart Failure in Left Ventricular Non-Compaction with Preserved Ejection Fraction. J Clin Med 2023;12:3632. FI 3,9 (Capitolul 6)
 - <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/11/3632>
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10253280/>
2. **Visoiu I-S**, Rimbasi RC, Nicula AI, Vinereanu D, Jensen B. High ejection fraction of the left ventricular trabecular layer of the human heart. Physiol Rep 2024;12(12): e16101. FI 2.2 (Capitolul 8)
 - <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.16101>
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11192606>
 - <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.02.24300719v1> (Preprint)
3. **Visoiu IS**, Jensen B, Rimbasi RC, Mihaila-Baldea S, Nicula AI, Vinereanu D. How the trabecular layer impacts on left ventricular function. J Cardiol 2024; Article in Press. FI 2.5 (Capitolele 2-4, Capitolul 9)
 - [https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(24\)00168-0/fulltext](https://www.journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(24)00168-0/fulltext)
 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39214511/>

Articol publicat în jurnal indexat BDI/ CNCSIS B+:

1. **Visoiu IS**, Rimbasi RC, Gheorghiu L, et al. Functional assessment in left ventricular non-compaction cardiomyopathy in multimodality imaging era might improve the definition. Rom J Cardiol 2021;31:122–128.
 - https://romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2021/04/RRC_art-18-1.pdf

Abstracte prezentate la congrese internaționale, publicate în jurnale indexate ISI:

1. **Visoiu IS**, Rimbas RC, Mihaila-Baldea S, Magda SL, Mihalcea D, Memis H, Nicula AI, Vinereanu D. New insights into left ventricular mechanics assessed by cardiac magnetic resonance and myocardial work analysis in non-compaction. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2023;24: Issue Supplement_1, jead119.139. IF 6.2
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jead119.139>
2. **Visoiu IS**, Rimbas RC, Magda LS, Mihaila-Baldea S, Balanescu P, Mihalcea D, Chitroceanu AM, Stefan M, Gheorghiu L, Marinescu AV, Nicula AI, Vinereanu D. Multimodality approach by cardiac magnetic resonance and biological markers in left ventricular non-compaction with heart failure with preserved ejection fraction – revealing the unknown. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2021; 22: Issue Supplement_1, jeaa356.329. IF 9.130
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.329>
3. **I.S Visoiu**, D Mihalcea, R.C Rimbas, A Nicula, L.S Magda, S Mihaila-Baldea, M.L Luchian, A Chitroceanu, A.V Marinescu, A Velcea, D Vinereanu. Left ventricular non-compaction in patients with heart failure with preserved ejection fraction characterized by multimodality imaging. *Eur Heart J* 2020;41:Issue Supplement_2, ehaa946.0869. IF 29.983
<https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0869>

Abstract prezentat în cadrul unei conferințe internaționale:

1. Bjarke Jensen, **Simona Visoiu**, Roxana Rimbas, Alina Nicula, Dragos Vinereanu. The ventricular trabecular layer operates at a high ejection fraction”, *DAP 2023 Annual Meeting* (The Official Meeting of the ESC Working Group on Development, Anatomy and Pathology) Paris, France, 6-8 November 2023

Abstracte prezentate la congrese naționale, publicate în jurnale indexate CNCSIS B/B+, și la cursuri naționale:

1. **I. S. Vișoiu**, R. C. Rimbaș, L. C. Magda, S. Mihăilă-Bâldea, P. Bălănescu, D. Mihalcea, L. Gheorghiu, A. I. Nicula, D. Vinereanu. Multimodality approach by cardiac magnetic resonance and biological markers in left ventricular non-compaction with heart failure

with preserved ejection fraction – revealing the unknown. Romanian Journal of Cardiology 2021, Supplement:11-12

2. **I.S. Vişoiu**, R.C. Rimbas, D. Vinereanu. Left ventricular non-compaction with reduced versus preserved ejection fraction - different phenotypes, what does multimodality imaging offer? Hereditary Heart Diseases Course 2021
3. **I.S. Vişoiu**, R.C. Rimbas, L.S. Magda, S. Mihaila-Baldea, D. Mihalcea, A. Chitroceanu, A.I. Nicula, A.V. Marinescu, D. Vinereanu. Left ventricular non-compaction in patients with heart failure with preserved ejection fraction characterized by multimodality imaging. Romanian Journal of Cardiology 2020, Supplement: 9-10

INTRODUCERE

Non-compactarea de ventricul stâng a fost considerată inițial o cardiomiopatie genetică distinctă de către Asociația Americană a Inimii (AHA) în 2006 [1], fiind încadrată ulterior ca și cardiomiopatie neclasificată de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în 2008 [2]. În prezent, conform ghidurilor ESC din 2023 nu mai este considerată o cardiomiopatie distinctă ci doar o trăsătură fenotipică [3].

Acest fenotip miocardic se caracterizează prin prezența unor multiple trabeculații proeminente de-a lungul marginii endocardice a ventriculului stâng (VS), cu recesuri intertrabeculare adânci ce fac parte din cavitatea ventriculară. Astfel, peretele miocardic are un aspect bilaminar, cu un strat trabeculat situat subendocardic, și un strat compact subepicardic [3].

Multiple terminologii au fost folosite pentru a defini acest fenotip, de la „miocard spongios” în 1926 până la cel de „non-compactare ventriculară” de astăzi. Studiile morfometrice umane nu au identificat dovezi ale unui proces de compactare în timpul gestației, în sensul coalescenței trabeculațiilor pentru a forma peretele miocardic compact [4]. În absența unui proces de compactare miocardică, terminologia de non-compactare miocardică este inadecvată. Potrivit unui articol recent al unui grup de experți, terminologia care definește cel mai bine acest fenotip este cel de „trabeculare excesivă” [5].

Până în prezent, multiple studii s-au concentrat pe propunerea unor valori prag pentru a diferenția trabecularea normală de trabecularea excesivă a VS. Au fost publicate multiple criterii de diagnostic, cu o corelație slabă între ele [6], fără un consens asupra fazei cardiace care trebuie utilizată, asupra secțiunii cardiace alese sau asupra a ce trebuie măsurat exact dintre raportul straturilor, numărul de trabeculații, procentul masei miocardice trabeculate, procentul volumului miocardic trabeculat sau complexitatea marginii endocardice [7].

În pofida tuturor acestor eforturi de a defini trabecularea excesivă din punct de vedere structural, amploarea trabeculării VS nu are un impact prognostic [8], ceea ce face și mai dificilă înțelegerea implicațiilor funcționale ale acestui fenotip. În timp ce trabecularea excesivă poate fi întâlnită în cohorte de populații sănătoase [5], aceasta a fost raportată și la pacienții cu diverse patologii, de la cardiomiopatii și boli congenitale ale inimii, până la boli valvulare, afecțiuni hematologice și renale, fiind asociată cu o creștere a riscului de insuficiență cardiacă [7].

În acest context, această cercetare își propune să contribuie la înțelegerea implicațiilor funcționale ale trabeculațiilor.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Caracterizarea fiziopatologiei trabeculării excesive a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție prezervată: o abordare multimodală (Capitolul 6)

6.1 Introducere

Fenotipul de trabeculare excesivă, atunci când este prezent în VS, s-a considerat că asociază un risc ridicat de insuficiență cardiacă, deși a fost raportat și la indivizi sănătoși fără insuficiență cardiacă [9]. În acest context, nu este foarte clar dacă trabecularea excesivă este cauza insuficienței cardiace sau mai degrabă consecința acesteia. Fiziopatologia insuficienței cardiace în contextul trabeculării excesive a VS rămâne neclară și provocatoare

Ne-am propus să caracterizăm modificările structurale și funcționale la pacienții cu trabeculare excesivă a VS și insuficiență cardiacă, prin comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă fără trabeculare excesivă, folosind biomarkeri, ecocardiografia cu analiză speckle tracking și rezonanța magnetică cardiacă (CMR). Întrucât trabecularea excesivă se găsește atât în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (HFrEF) cât și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție prezervată (HFpEF), am considerat că am putea evalua mai bine rolul trabeculațiilor analizând doar pacienții cu HFpEF, etiologia HFrEF fiind probabil multifactorială.

6.2 Material și metodă

În acest studiu prospectiv au fost analizați 21 de pacienți cu HFpEF și trabeculare excesivă a VS. HFpEF a fost definită conform criteriilor de diagnostic ale ghidului actual [10]. A fost alocat un grup de control, format din 21 de pacienți cu HFpEF fără trabeculare excesivă, cu vârstă și sex similare. Toți pacienții au efectuat ecocardiografie speckle tracking (STE), CMR cu T1 mapping și evaluarea biomarkerilor pentru insuficiență cardiacă (NT-proBNP), pentru fibroza miocardică (Galectin-3) și pentru disfuncția endotelială [ADAMTS13, factor von Willebrand (vWf), și raportul lor]. Prin STE, am evaluat deformarea longitudinală (LS), globală, pentru fiecare nivel al VS (bazal, mijlociu și apical) și pentru fiecare strat al VS, de la epicard la endocard. Am calculat gradientul de deformare bază-apex și gradientul de deformare transmurală. Prin CMR, am evaluat T1 nativ și volumul extracelular (VEC) pentru fiecare nivel al VS (bazal, mijlociu și apical) și am calculat gradientii bază-apex ai T1 și VEC, ca diferența dintre valorile apicale și bazale.

6.3 Rezultate

Pacienții cu trabeculare excesivă au avut valori mai mari ale NT-proBNP [237 (156-489) vs. 156 (139-257), $P=0,04$] și ale Galectinei-3 [7.3 (6.0-11.5) vs. 5.6 (4.8-8.3) ng/ml, $P=0,04$], și valori mai mici ale ADAMTS13 (767,3±335,5 vs. 962,3±253,7 ng/ml, $P=0,04$) și ale raportului ADAMTS13/vWF [31,3 (14,8-42,3) vs. 40,8 (32,0-52,5), $P=0,03$].

LS global a fost similar între cele două grupuri. La nivel regional, LS apical a prezentat valori scăzute la pacienții cu trabeculare excesivă (-21,4±4,4 vs. -24,3±3,2%, $P=0,01$), în comparație cu lotul control (**Figura 6.1.**, **Figura 6.2.**), datorită unor valori mai mici ale LS la nivelul apexului și segmentelor apicale septale, anterioare și laterale. Gradientul LS bază-apex a fost mai mic la pacienții cu trabeculare excesivă (3.8±4.7 vs. 6.9±3.4%, $P=0,02$), în comparație cu lotul control, așa cum a fost și gradientul transmural (3.9±0.8 vs. 4.8±1.0%, $P=0,006$).

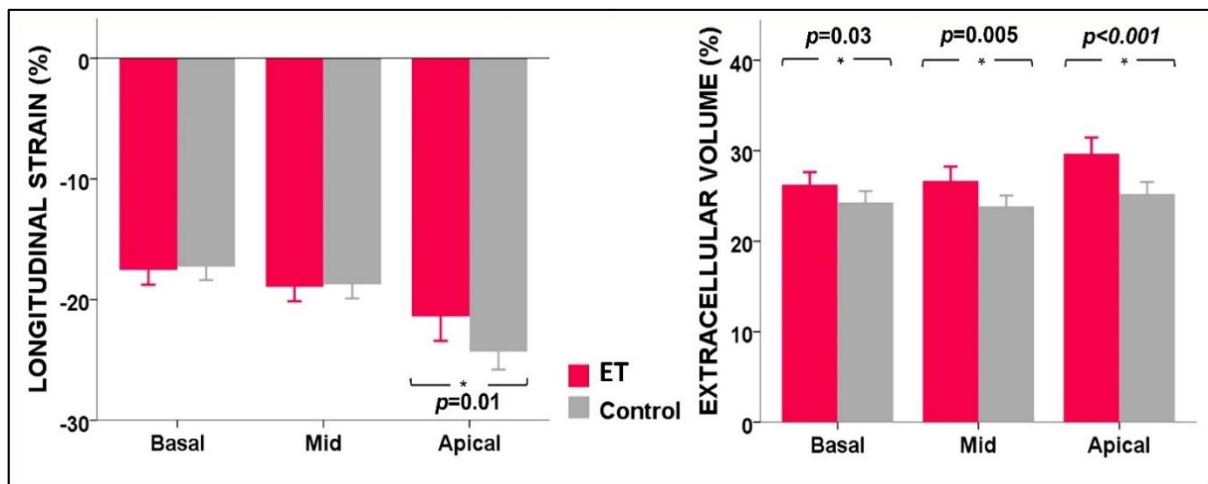


Figura 6.1. Comparație între pacienții cu HFpEF cu trabeculare excesivă (în roz) și pacienții cu HFpEF fără trabeculare excesivă (în gri) pe fiecare nivel al VS, utilizând STE și CMR – adaptat din [11].

La pacienții cu trabeculare excesivă, VEC a fost extins la nivel global (27,2±2,9% vs. 24,4±2,5%, $P=0,002$), cu valori mai mari la nivel apical (29,6±3,8% vs. 25,2±2,8%, $P<0,001$), comparativ cu lotul control (**Figura 6.1.**, **Figura 6.2.**). Gradientul bază-apex al VEC a fost semnificativ mai mare la pacienții cu trabeculare excesivă [2.8 (1.2-5.6) % vs 0.9 (0.1-2.1)%, $P = 0,01$]. Prezența LGE nu a fost diferită între cele două loturi ($p=0,63$). Procentul de masă miocardică trabeculată s-a corelat pozitiv cu gradientul bază-apex al VEC ($R=0,555$, $p=0,01$), în timp ce masa miocardică compactă s-a corelat negativ cu gradientul bază-apex al VEC ($R=-0,639$, $p=0,002$). Galectina-3 s-a corelat pozitiv cu T1 apical nativ

($R=0,490$, $P=0,04$) și NT-proBNP ($R=0,539$, $P=0,02$) la pacienții cu trabeculare excesivă. Biomarkerii de disfuncție endotelială s-au corelat pozitiv cu masa miocardică compactă ($R=0.588$, $P=0.01$ pentru ADAMTS13 și $R=0.824$, $P<0.001$ pentru ADAMTS13/vWF ratio).

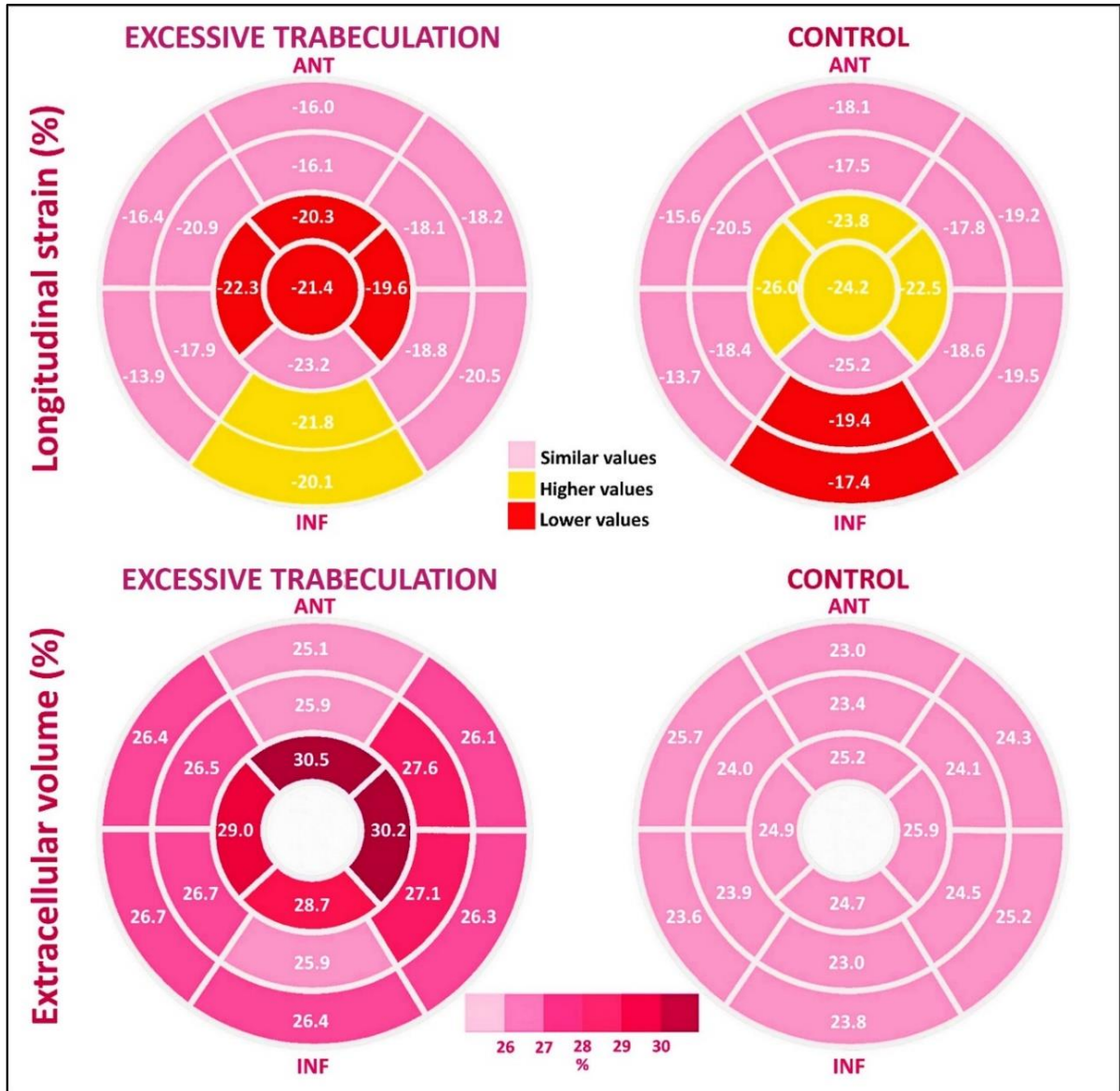


Figura 6.2. Comparație pe segmente cardiace între pacienți cu HFpEF cu trabeculare excesivă și grupul control fără trabeculare excesivă, folosind STE și CMR – adaptat din [11].

6.4 Discuții

În acest studiu prospectiv, utilizând abordarea multimodală, am arătat că pacienții cu HFpEF și trabeculare excesivă a VS prezintă valori mai mari ale NT-proBNP, disfuncție endotelială, valori crescute ale biomarkerului de fibroză miocardică și deformare

longitudinală scăzută în segmentele apicale ale VS excesiv trabeculate, asociate cu creșterea VEC la evaluarea CMR.

Acesta este primul studiu care a identificat niveluri scăzute de ADAMTS13 la pacienții cu trabeculare excesivă a VS. Am găsit corelații pozitive între ambii biomarkeri ai disfuncției endoteliale și masa miocardică compactă. Astfel, pe măsură ce masa miocardică compactă scade, nivelul ADAMTS13 scade, în timp ce masa miocardică trabeculată crește.

Am identificat niveluri mai mari ale Galectinei-3 la pacienții cu HFpEF și trabeculare excesivă. Caracterizarea tisulară prin mapping T1 a evidențiat un VEC extins difuz, mai pronunțat la nivel apical, constatări sugestive pentru fibroză miocardică. Galectina-3 s-a corelat pozitiv cu T1 apical nativ și NTproBNP în contextul trabeculării excesive.

Pacienții cu trabeculare excesivă au avut valori mai mici ale LS în segmentele apicale în comparație cu cei din lotul control, cu valori mai mici ale gradientului LS bază-apex, în contextul fibrozei apicale. În concordanță cu constatările noastre, studiile anterioare au raportat un LS redus la pacienții cu trabeculare excesivă și FEVS conservată, în comparație cu subiecții normali [12,13]. Bellavia et al. [13] a constatat, de asemenea, că LS a fost mai afectat în segmentele apicale. Evaluând LS al fiecărui strat al peretelui compact, am constatat că gradientul LS transmural a fost semnificativ mai mic la pacienții cu trabeculare excesivă, sugerând o contracție mai omogenă în acest context. Rezultate similare au fost raportate la pacienții cu trabeculare excesivă și HFReEF, într-un studiu CMR cu analiză feature tracking [14].

6.5 Concluzii

Pacienții cu HFpEF și trabeculare excesivă a VS au un profil neurohormonal mai grav, cu valori mai mari ale NT-proBNP, în comparație cu pacienții fără trabeculare excesivă. Acești pacienți au disfuncție endotelială, exprimată prin valori scăzute ale ADAMTS13 și ale raportului ADAMTS13/vWF, și valori crescute ale Galectinei-3, ce duc la fibroză miocardică difuză. Fibroza interstițială este mai avansată la nivel apical, explicând scăderea deformării apicale și, astfel un gradient de deformare bază-apex mai mic, cu o creștere compensatorie a miocardului trabeculat. Peretele compact are o contracție mai omogenă în prezența trabeculațiilor, cu un gradient de deformare transmurală mai mic. Concluziile acestui studiu susțin ideea că trabecularea excesivă în HFpEF este un fenotip de remodelare adaptivă, în contextul unui profil neurohormonal mai grav.

Evaluarea impactului stratului trabeculat al ventriculului stâng asupra funcției diastolice (Capitolul 7)

7.1 Introducere

Într-un VS normal, miocardul trabeculat reprezintă aproximativ 15% din masa miocardică totală și oferă suport mecanic în timpul umplerii diastolice [15]. În cazul trabeculării excesive, unde o parte semnificativă a cavității VS este ocupată de trabeculații, complianța VS poate scădea. Unii autori au raportat, în cazuri clinice izolate, presiuni mari de umplere ale VS în contextul trabeculării excesive, dar pe fondul unei insuficiențe cardiace avansate [16]. Acești autori au propus o debridare parțială a rețelei trabeculare a VS care ar putea restabili atât funcția diastolică, cât și cea sistolică [16]. Cu toate acestea, într-o cohortă mare de 585 de pacienți, doar 64 de pacienți cu trabeculare excesivă au avut un grad de disfuncție diastolică ≥ 2 [17]. Mai mult, la gravidele cu trabeculare excesivă în timpul trimestrului al treilea, raportul E/A, timpul de decelerare a undei E și raportul E/e` septal și lateral nu au fost influențate de gradul de trabeculare al VS [18]. Presiunile de umplere, estimate non-invaziv prin raportul E/e`, au fost de asemenea similare între sportivii cu și fără trabeculare excesivă [19].

În acest context, nu este foarte clar care este impactul trabeculațiilor asupra funcției diastolice a VS. În acest studiu, ne-am propus să evaluăm prevalența disfuncției diastolice și gradul său de severitate la pacienții cu trabeculare excesivă a VS, pentru a evalua în continuare impactul gradului de trabeculare asupra funcției diastolice a VS.

7.2 Material și metodă

În acest studiu prospectiv am evaluat 37 de pacienți cu trabeculare excesivă. NT-proBNP-ul a fost măsurat la fiecare pacient. Toți pacienții au efectuat ETT, STE și CMR. Prin ETT am măsurat volumele VS, parametrii diastolici VS și volumele atriului stâng (AS), pe baza cărora s-au calculat FE ale AS, corespunzătoare funcțiilor fazice atriale. Prin STE am măsurat deformarea longitudinală globală a VS (GLS) și funcțiile fazice ale AS. Am definit funcția diastolică prin două metode:

-metoda 1: corespunzător algoritmului conventional, bazat pe recomandările din 2016 ale Societății Americane de Ecocardiografie [20].

-metoda 2: folosind clasificarea validată pe baza deformării AS în timpul fazei de rezervor [21]: gradul 0: $\geq 35\%$; grade 1: $\geq 24\%$ și $< 35\%$; gradul 2: $\geq 19\%$ și $< 24\%$; grade 3: $< 19\%$.

Folosind deformarea AS în timpul fazei de rezervor, volumul maxim al AS indexat (VASI max) și E/e' am calculat indicele de rigiditate și indicele de distensibilitate al AS, folosind formulele disponibile publicate [22].

Prin CMR, am măsurat volumele VS, masa indexată a VS (LVMI), timpul T1 nativ, VEC și volumele AS. Având în vedere că toți pacienții au avut un raport de grosime al miocardului trabeculat/miocardului compact $>2,3$ în telediastolă în secțiune de ax lung, pentru a stratifica pacienții cu trabeculare excesivă a VS în funcție de gradul de extensie al stratului trabeculat, am împărțit pacienții în 3 grupuri (tertile), pe baza procentului de masă miocardică trabeculată: $Q1 < 20\%$, $Q2 \geq 20$ și $< 30\%$ și $Q3 \geq 30\%$.

7.3 Rezultate

Toți pacienții au avut factori de risc cardiovascular, hipertensiunea având cea mai mare prevalență (73%), fiind urmată de dislipidemie (67,6%), obezitate (48,6%), diabet (27%) și fumat (21,6%). Insuficiența cardiacă a fost prezentă la 83,8% dintre pacienți. Cel mai frecvent tip de insuficiență cardiacă a fost HFpEF (57%), urmată de HFrEF (22%) și HFmEF (5%). Conform algoritmului convențional, doar 8.1% au avut o funcție diastolică normală, 5.4% au avut o funcție diastolică nedeterminată și 86.5% dintre pacienți au avut disfuncție diastolică. Dintre pacienții cu disfuncție diastolică, 53% au avut disfuncție diastolică de gradul II, gradul I fiind prezent în doar 16% din cazuri și gradul III în 31% din cazuri. Când pacienții au fost stratificați în 3 tertile pe baza procentului de masă miocardică trabeculată, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între tertile a parametrilor de funcție diastolică a VS (**Tabelul 7.1.**). De asemenea, nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește distribuția gradelor de disfuncție diastolică între cele 3 tertile conform metodei convenționale (**Tabelul 7.1.**).

Cu excepția unei corelații pozitive între raportul de miocard trabeculat/miocard compact și volumul telediastolic al VS indexat (VTDVSI) ($R=0,338$, $P=0,041$), ca marker al complianței VS, nu s-au găsit alte corelații cu parametrii asociați funcției diastolice. În plus, pentru a investiga dacă VTDVSI a crescut doar pe baza creșterii masei miocardice intracavitare, am evaluat impactul extensiei stratului trabeculat asupra volumului bătaie. Nu a existat nicio diferență între tertilele stratului trabeculat în ceea ce privește volumul bătaie (VB) (**Figura 7.1.**).

Tabelul 7.1. Parametrii funcției diastolice și alți parametri asociați în populația studiată conform tertilelor stratului trabeculat

Variabilă	Q1	Q2	Q3	P
E (cm/s)	81.7 ± 19.5	79.9 ± 24.9	85.4 ± 26.0	0.850
E/A ratio	1.5 ± 0.9	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.5	0.527
e` mean	9.3 ± 2.0	8.9 ± 2.8	8.1 ± 2.8	0.540
E/e' ratio	9.6 ± 4.2	9.6 ± 4.1	10.4 ± 3.7	0.875
PAPS (mmHg)	35.1 ± 10.6	36.4 ± 10.5	38 ± 16.5	0.858
VASI max (ml/m ²)	49.1 ± 14.6	52.8 ± 28.9	53.2 ± 15.8	0.875
VASI preA (ml/m ²)	36.9 ± 17.2	37.9 ± 25.1	37.9 ± 13.5	0.992
VASI min (ml/m ²)	26.9 ± 17.2	26.0 ± 24.2	27.1 ± 13.9	0.988
FE totală AS (%)	48.5 ± 15.0	55.4 ± 11.7	51.0 ± 12.1	0.434
Indice de expansiune AS (%)	108.8 ± 59.1	137.6 ± 58.8	114.0 ± 44.11	0.397
FE pasivă AS (%)	26.4 ± 9.2	30.6 ± 7.2	29.6 ± 6.6	0.434
FE activă AS (%)	31.2 ± 11.6	36.2 ± 12.1	31.1 ± 11.5	0.474
Deformare AS - faza de rezervor (%)	17.8 ± 7.6	24.1 ± 8.1	21.5 ± 7.9	0.157
Deformare AS - faza de de conduit (%)	8.1 ± 3.4	11.7 ± 5.0	10.4 ± 5.9	0.258
Deformare AS - faza contractilă (%)	10.2 ± 4.5	12.4 ± 4.4	11.8 ± 3.8	0.477
Indice de rigiditate	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0.5 ± 0.3	0.934
Indice de distensibilitate	0.4 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.288
VTDVSI (ml/m ²)	91.2 ± 37.3	102.2 ± 54.1	107.1 ± 41.8	0.693
T1 nativ (ms)	1009.6 ± 24.2	1018.1 ± 40.8	1029 ± 33.3	0.411
VEC (%)	26.2 ± 2.8	27.1 ± 3.9	28.8 ± 3.1	0.240
DD gradul I (n, %)	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (12.5)	0.505
DD gradul II (n, %)	5 (15.6)	8 (56.3)	4 (12.5)	0.266
DD gradul III (n, %)	2 (6.3)	1 (3.13)	2 (6.25)	0.757

AS, atriu stâng; DD, disfuncție diastolică; FE, fracție de ejeție; PASP, presiune arterială pulmonară sistolică; Q, cuantilă; VASI, volum atrial stâng indexat; VTDVSI, volumul telediastolic ventricular stâng indexat; VEC, volum extracelular.

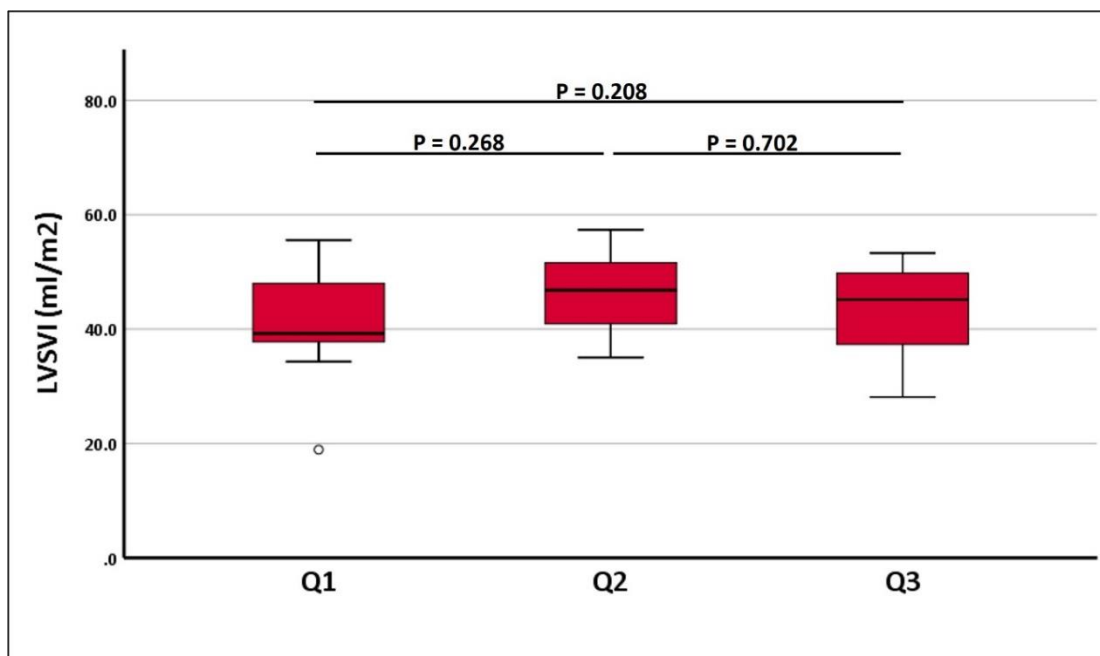


Figura 7.1. Boxplot-urile VBVSI corespunzătoare tertilelor stratului trabeculat. Q, cuantilă; VBVSI, volumul bătaie ventricular stâng indexat.

Conform clasificării disfuncției diastolice pe baza funcției de rezervor a AS, 42% dintre pacienți s-au încadrat în gradul 1, 22% în gradul 2 și 33% în gradul 3. Doar 3% dintre pacienți au avut o funcție diastolică normală. Nu a existat nicio diferență a raportului de grosime a miocardului trabeculat/miocardului compact sau a procentului de masă miocardică trabeculată între gradele de disfuncție diastolică (**Tabelul 7.2.**).

Tabelul 7.2. Extensia stratului trabeculat de-a lungul gradelor de DD conform deformării AS în faza de rezervor

Variabilă	Gradul 0	Gradul 1	Gradul 2	Gradul 3	P
Raport MT/MC	3.3 ± 0.0	2.9 ± 0.6	3.1 ± 0.7	3.6 ± 1.0	0.124
MMT %	23.4 ± 0.0	25.5 ± 5.5	24.3 ± 12.2	27.4 ± 16.3	0.942

DD, disfuncție diastolică; MT/MC, grosime miocard trabeculat/grosime miocard compact;

MMT%, procentul masei miocardice trabeculate din masa miocardică totală.

Prin analiza de regresie liniară multiplă, presiunile de umplere ale VS, evaluate non-invaziv prin raportul E/e', au fost cel mai bine prezise de volumul maxim al AS ($R^2=0,243$, $P=0,012$), în timp ce deformarea AS în faza de rezervor a fost cel mai bine prezisă de un model ce include deformarea AS în faza contractilă și GLS ($R^2=0,817$, $P<0,001$). NT-proBNP-ul s-a corelat negativ cu ambele, atât cu deformarea AS în faza de rezervor ($R=-0,542$, $P=0,001$) cât și cu GLS ($R=-0,434$, $P=0,008$).

7.4 Discuții

În acest studiu, majoritatea pacienților au prezentat disfuncție diastolică, 86.5% utilizând gradarea convențională, bazată pe algoritmul ASE/EACVI din 2016, sau 97% folosind clasificarea pe baza deformării AS în faza de rezervor. Folosind clasificarea pe baza deformării AS în faza de rezervor, cei 5% dintre pacienți cu funcție nedeterminată conform algoritmului convențional au fost clasificați și mai mult de jumătate dintre pacienții cu disfuncție diastolică gradul II au fost reclasificați. Cu toate acestea, în pofida prevalenței ridicate a disfuncției diastolice la pacienții cu trabeculare excesivă, gradul de trabeculare al VS, evaluat fie prin raportul dintre grosimea miocardului trabeculat/grosimea miocardului compact, fie prin procentul de masă miocardică trabeculată, rămâne constant în toate gradele de disfuncție diastolică. De asemenea, parametrii funcției diastolice VS au rămas constanti de-a lungul tertilelor stratului trabeculat. A existat o corelație pozitivă între raportul de grosime a miocardului trabeculat/ miocardului compact și VTDVSI, arătând o adaptare a VS pentru a preveni creșterea presiunilor de umplere. Această constatare este susținută și de faptul că stratul trabeculat nu a afectat presiunile de umplere sau VB. În plus, presiunile de umplere ale VS, evaluate non-invaziv prin raportul E/e' , au fost cel mai bine prezise de volumul maxim al AS, în timp ce deformarea AS în faza de rezervor a fost cel mai bine prezisă de deformarea AS în faza contractilă și GLS. Toți pacienții au avut factori de risc cardiovascular, ducând la o prevalență ridicată a insuficienței cardiace, de 83,8% în populația studiată, explicând deci prezența disfuncției diastolice. Ambii parametri, deformarea AS în faza de rezervor și GLS, s-au corelat negativ cu NTproBNP. Toate aceste constatări arată că disfuncția diastolică a VS și presiunile de umplere nu sunt determinate de amploarea trabeculării, ci de boala de bază.

Rezultatele acestui studiu sunt concordante cu rezultatele studiilor de biomecanică. S-a raportat că un ventricul trabeculat se dilată proporțional cu creșterea masei miocardice trabeculate, asigurând un volum bătaie adecvat [23,24]. Prezența trabeculațiilor de-a lungul marginii endocardice crește reducerea presiunii intraventriculare, crescând astfel aspirația diastolică, care ar trebui să reducă presiunea de umplere [25]. Într-un studiu pe cardiomiopatia dilatativă nu a existat o diferență semnificativă statistic a E/e' sau a E/A la pacienții cu sau fără trabeculare excesivă [26].

7.5 Concluzii

Prevalența ridicată a disfuncției diastolice a VS la pacienții cu trabeculare excesivă este rezultatul bolii de bază, extensia stratului trabeculat în sine nefiind corelată cu parametrii de disfuncție diastolică a VS.

Măsurarea fracției de ejeție a stratului trabeculat de-a lungul întregului spectru al funcției sistolice globale a ventriculului stâng (Capitolul 8)

8.1 Introducere

Indicatorii prognostici cheie ai funcției cardiace, precum VTD, VB, FEVS și debitul cardiac, sunt evaluați în prezent folosind ETT sau CMR, atât în practica clinică, cât și în cercetare [27]. Variațiile subtile ale structurii și funcției VS sunt acum corelate cu diferențele de calitate a vieții și cu incidența rezultatelor adverse majore, așa cum indică analizele din studii mari [28]. O îngrijorare, totuși, este dacă acești parametri funcționali, care sunt adesea indicatori cheie de prognostic, sunt măsurați cu aceeași acuratețe în diferitele anatomii ventriculare pe care le întâlnește clinicianul. În ghidurile de ecocardiografie și unele studii CMR, mușchii papilari și trabeculațiile sunt adăugate în mod deliberat în bazinul de sânge al VS [29,30]. Acest lucru introduce o eroare care afectează FE, deoarece țesutul trabeculat neejectabil este măsurat ca sânge. O eroare diferită este introdusă atunci când recesurile intertrabeculare, care rețin sângele din cavitatea VS, sunt adăugate la masa miocardică [31].

Este necesar să înțelegem mai bine modul în care stratul trabeculat contribuie la funcția cardiacă. Dacă trabeculațiile în sine au o contractilitate slabă sau bună este în mare parte necunoscut la om. Este remarcabil faptul că unele animale cu ventriculi foarte trabeculați și un perete compact foarte subțire pot atinge o fracție de ejeție de 90% [32]. Acest studiu și-a propus să clarifice această problemă prin măsurarea fracției de ejeție (FE) a stratului trabeculat.

8.2 Material și metodă

Am evaluat 15 pacienți cu trabeculare excesivă a VS prin CMR. Folosind o mască/un semnal prag pentru a separa miocardul de sângele din cavitate, ventriculul stâng a fost etichetat în patru regiuni: perete compact, cavitate centrală, trabeculații și recesuri intertrabeculare. Pentru fiecare etichetă am calculat modificarea fracțională a volumului în sistolă (SFVC) în secțiuni de ax scurt și modificarea fracțională a ariei în sistolă (SFAC) în secțiuni 4-camere, prin împărțirea valorilor telesistolice la cele diastolice. Am măsurat FE a recesurilor intertrabeculare, a cavității centrale și a cavității totale. Au fost comparate trei metode diferite de calculare a FE a cavității totale: toate trabeculațiile incluse în cavitate (conform ghidurilor), recesurile intertrabeculare excluse din cavitate (criteriul Jacquier), toate trabeculațiile sunt conturate și excluse din cavitate (FE conturată).

8.3 Rezultate

SFVC și SFAC ale peretelui compact au fost similare cu SFVC și SFAC ale trabeculațiilor ($P > 0.05$). În schimb, recesurile intertrabeculare au fost mai reduse în sistolă comparativ cu cavitatea centrală, având SFVC ($39 \pm 17\%$ vs. $56 \pm 16\%$, $P < 0.001$) și SFAC ($37 \pm 22\%$ vs. $72 \pm 12\%$, $P < 0.001$) mai mici (**Figura 8.1**). FE a recesurilor intertrabeculare a fost de asemenea mai mare decât FE a cavității centrale ($61 \pm 17\%$ vs. $44 \pm 16\%$, $P < 0.001$) (**Tabelul 8.1**). Ulterior, am împărțit populația de pacienți pe baza FE a cavității totale, ca fiind peste sau sub 50%, și în ambele grupuri FE a recesurilor a rămas semnificativ mai mare decât cea a cavității centrale (**Tabelul 8.1**).

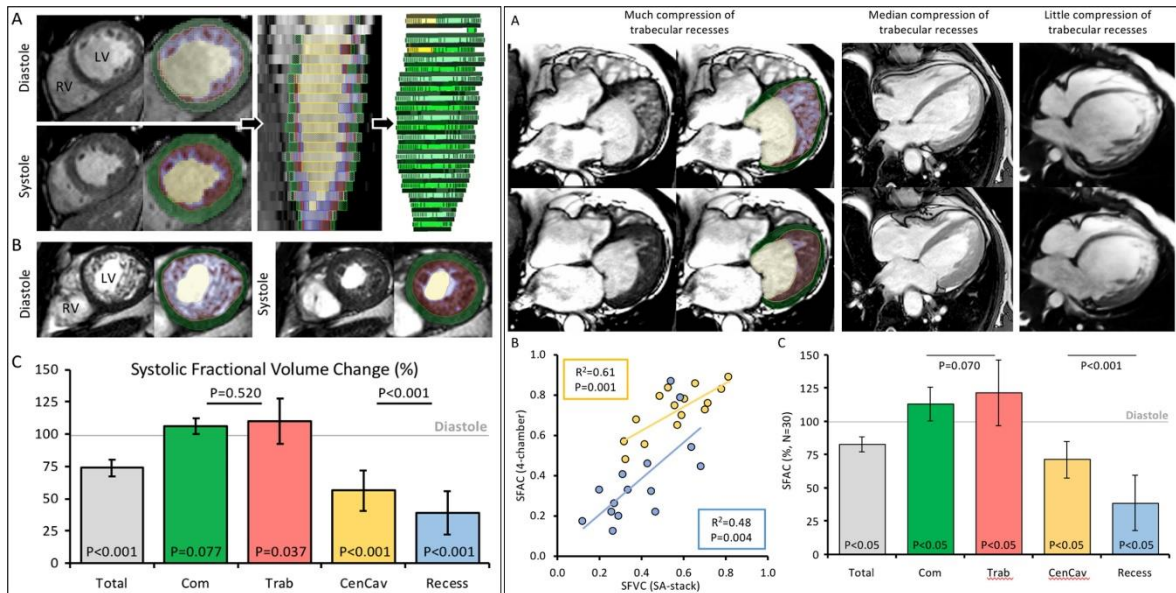


Figura 8.1. Modificările în volum și arie ale celor patru componente majore ale ventriculului stâng - adaptată din [33]

Tabelul 8.1. Comparație între FE a cavității centrale și FE a recesurilor - adaptat din [33]

Variabilă	Toti pacienții (n=15)	FEVS < 50% (n=7)	FEVS > 50% (n=8)
FE a cavității centrale (%)	43.8 ± 15.8	30.6 ± 8.7	55.4 ± 10.2
FE a recesurilor (%)	61.0 ± 16.7	45.9 ± 9.6	74.3 ± 6.9
P	<0.001	0.001	0.002

Având în vedere FE mai mare a stratului trabeculat decât a cavității centrale, am extins analiza datelor noastre volumetrice pentru a evalua impactul adăugării volumului trabeculațiilor la volumul sangvin (conform ghidurilor). Comparativ cu volumul derivat din conturarea trabeculațiilor, VTD și VTS au fost crescute (**Tabelul 8.2**). VB nu a fost diferit între cele două metode, dar având în vedere VTD crescut, FE a fost diminuată ($40 \pm 12\%$ vs.

51±16%, P<0.001) (**Tabelul 8.2.**). Prin conturarea trabeculațiilor, numărul pacienților clasificați cu FE redusă a scăzut la jumătate (**Figura 8.2.**). Am evaluat apoi impactul excluderii recesurilor intertrabeculare din bazinul de sânge (conform criteriului Jacquier) [31]. Acest lucru a fost realizat prin scăderea volumului recesurilor intertrabeculare din volumul cavității VS, comparând apoi aceste volume cu volumele derivate prin conturarea trabeculațiilor. Toate volumele și FE au fost diminuate (44±16% vs. 51±16%, P<0.001) (**Tabelul 8.2.**).

Tabelul 8.2 Comparație între cele 3 metode de măsurare a volumelor și a FE a VS

Variabilă	Trabeculații ca sânge	Recesuri ca miocard	Trabeculații conturate	P [#]	P ^{##}
VTD (ml)	241.7±93.3	113.3±49.4	193.7±72.4	<0.001	<0.001
VTS (ml)	153.7±81.3	68.8±43.7	102.5±64.8	<0.001	<0.001
VB (ml)	88.3±25.9	44.3±14.5	91.3±24.4	0.293	<0.001
FEVS (%)	39.6±11.8	43.8±15.8	51.3±16.1	<0.001	<0.001

[#]Trabeculații ca sânge versus trabeculații conturate. ^{##}Recesuri ca miocard versus trabeculații conturate.

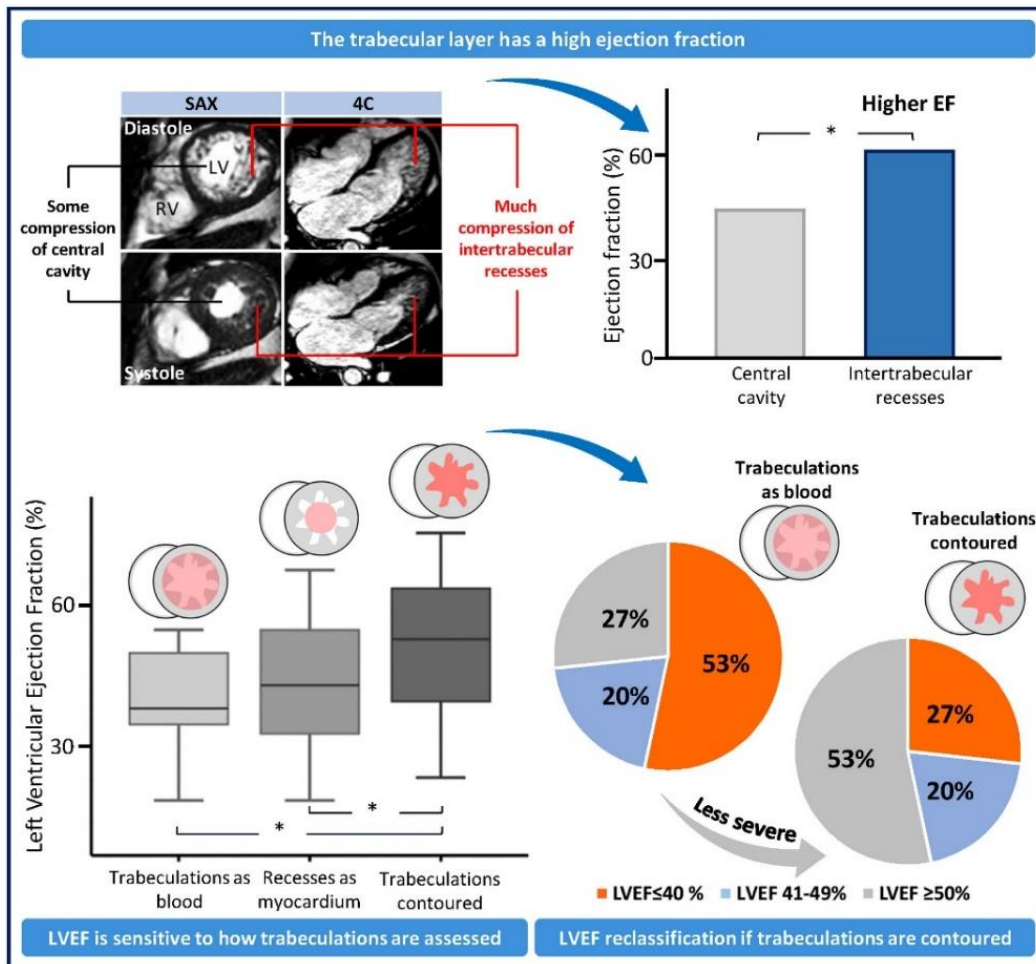


Figura 8.2. Abstractul grafic al studiului

8.4 Discuții

Din câte știm, acesta este primul studiu care analizează separat modificările de volum între diastolă și sistolă ale recesurilor intertrabeculare și ale cavității centrale. Constatarea principală este că stratul trabeculat are o FE relativ ridicată de-a lungul unui spectru larg de funcții sistolice a VS, pornind de la forme severe de insuficiență cardiacă până la o funcție de pompă normală. Stratul trabeculat nu poate fi analizat izolat. Presupunem că FE ridicată a recesurilor intertrabeculare reflectă munca efectuată atât de stratul trabeculat cât și de peretele compact. Am arătat că atunci când se măsoară volumele ventriculare și FE, adăugarea trabeculațiilor la volumul de sânge al VS, conform ghidurilor [29], sau îndepărtarea recesurilor intertrabeculare din cavitatea VS, conform unui criteriu de noncompactare, prezintă un impact substanțial [31]. Doar volumul bătaie este neafectat, atât timp cât masa miocardică trabeculată, care este adăugată la volumul de sânge al VS, este măsurată ca fiind aceeași atât în telediastolă cât și în telesistolă. Metoda de adăugare a trabeculațiilor la volumul de sânge al VS este ubicuitară în ecocardiografie, unde trabeculațiile nu pot fi conturate corect. În măsura în care se iau decizii importante pentru diagnostic pe baza VTD, VTS și a FE, clinicianul ar putea lua în considerare optarea pentru CMR, pentru imagini cu rezoluție superioară și o evaluare mai bună.

8.5 Concluzii

Stratul trabeculat este asociat cu o FE ridicată. Prin conturarea trabeculațiilor volumele VS, și implicit FE, sunt evaluate cu o acuratețe mai mare. Volumul bătaie, în schimb, nu este afectat atât timp cât masa trabeculată este măsurată în mod similar în diastolă și sistolă. FE-conturată, care de fapt este mult mai mare, ar putea ghida mai bine managementul clinic în practica zilnică, evitând un diagnostic și un tratament inadecvat.

9. Concluzii și contribuții personale

Prezența trabeculațiilor miocardice în inima adultă umană reprezintă încă o enigmă. Trabeculațiile sunt fie ignorate când parametrii cheie ai funcției VS sunt măsurați, fie supraevaluate când sunt excesive în VS, fiind considerate o cauză de insuficiență cardiacă, aritmii ventriculare sau evenimente tromboembolice sistemice. Scopul acestei cercetări a fost de studia impactul trabeculațiilor asupra funcției VS.

În primul studiu, din Capitolul 6, prin compararea pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată, cu și fără trabeculare excesivă a VS, am constatat că acest fenotip este o remodelare adaptativă, în contextul unui profil neurohormonal mai grav. Pacienții cu trabeculare excesivă au avut valori mai mari ale NT-proBNP, disfuncție endotelială, exprimată prin valori scăzute ale ADAMTS13, și valori crescute ale Galectinei-3. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care arată cum interacțiunea dintre disfuncția endotelială și biomarkerii de fibroză miocardică contribuie la o fibroză miocardică difuză la pacienții cu insuficiență cardiacă și trabeculare excesivă a VS, cu o distribuție mai mare la nivel apical. Fibroza miocardică subclinică a reprezentat substratul scăderii deformării apicale a stratului compact, cu o creștere compensatorie a stratului trabeculat.

În cel de-al doilea studiu, din Capitolul 7, am evaluat prevalența disfuncției diastolice a VS la pacienții cu trabeculare excesivă a VS. Deși am identificat o prevalență mare a disfuncției diastolice, toți pacienții asociind factori de risc cardiovascular, cu o prevalență ridicată a insuficienței cardiace în populația studiată, extensia stratului trabeculat în sine nu s-a corelat cu parametrii disfuncției diastolice a VS. Pe măsură ce stratul trabeculat a crescut, complianța VS a crescut, neavând impact asupra presiunilor de umplere sau asupra volumului bătaie.

În al treilea studiu, din Capitolul 8, am măsurat pentru prima dată fracția de ejeție a stratului trabeculat, folosind o metodă CMR nouă, aplicând un prag de semnal pentru a diferenția miocardul de sânge. În primul rând, am aflat că stratul trabeculat are o fracție de ejeție mare, mai mare decât cavitatea centrală. În al doilea rând, am constatat că în contextul trabeculării excesive a VS, există un bias către o FEVS semnificativ mai mică, în funcție de modul în care este abordat stratul trabeculat. Deoarece trabeculațiile nu pot fi ejectate, includerea trabeculațiilor în volumele sangvine, ca în practica curentă, va supraestima volumele VS, subestimând sever FE în același timp. Volumul bătaie, în schimb, nu este afectat atât timp cât masa trabeculată este măsurată în mod similar în diastolă și sistolă. Când recesurile intertrabeculare se adaugă la masa miocardului trabeculat, conform criteriului

Jacquier, măsurăm doar cavitatea centrală a VS, subestimând toate volumele VS și astfel și FEVS. Excluderea trabeculațiilor din volumul sangvin prin conturarea recesurilor intertrabeculare va corecta volumele VS, putând crește FEVS cu mai mult de 10%, cu un impact mare asupra diagnosticului și clasificării insuficienței cardiace.

Per total, rezultatele cercetării noastre arată că stratul trabeculat nu afectează negativ nici funcția diastolică, nici funcția sistolică a VS. Indiferent dacă miocardul are o organizare trabeculată sau una compactă, nu există dovezi clare care să susțină inferioritatea unuia față de celălalt. Dimpotrivă, am arătat în cel de-al treilea studiu că miocardul trabeculat și cel compact prezintă o modificare similară a ariei între diastolă și sistolă, sugerând o contractilitate similară și explicând astfel fracția mare de ejecție a stratului trabeculat, ca o muncă colectivă a ambelor straturi. Funcția similară a miocardului compact și trabeculat, cu o FE mare a stratului trabeculat, indiferent dacă FE a cavității totale a VS este peste sau sub 50% conform constatărilor noastre, subminează noțiunea de debit scăzut și stază în recesurile intertrabeculare adânci, cu risc crescut de formare a trombilor. Frația mare de ejecție a stratului trabeculat poate explica, de asemenea, fenomenul de remodelare adaptivă identificat în primul studiu la pacienții cu HFpEF. Aceste date, împreună cu o complianță mai mare a VS identificată în cel de-al doilea studiu, pot explica un volum bătaie mai mare raportat atât în studii de biomecanică, cât și în studii clinice, în contextul trabeculării excesive [34].

De asemenea, constatările unei FE ridicate a stratului trabeculat, combinate cu subestimarea FEVS în acest context, pot explica prognosticul general bun și lipsa unei semnificații prognostice asociate gradului de extensie al stratului trabeculat în sine [34].

Trabecularea excesivă a VS rămâne un subiect controversat și fascinant, cu un mecanism molecular incomplet elucidat. Sperăm că prin această cercetare, am contribuit la o mai bună înțelegere a implicațiilor acestui fenotip în practica clinică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Function. *Circulation* 2006;113:1807–16.
- [2] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
- [3] Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503-3626.
- [4] Faber JW, D’Silva A, Christoffels VM, Jensen B. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. *J Cardiol* 2021;78:397–405.
- [5] Petersen SE, Jensen B, Aung N, Friedrich MG, McMahon CJ, Mohiddin SA, et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:408–25.
- [6] Positano V, Meloni A, Macaione F, Santarelli MF, Pistoia L, Barison A, et al. Non-compact myocardium assessment by cardiac magnetic resonance: dependence on image analysis method. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1227–38.
- [7] Paluszkiwicz J, Milting H, Kałużna-Oleksy M, Pyda M, Janus M, Körperich H, et al. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy-Still More Questions than Answers. *J Clin Med* 2022;11:4135.
- [8] Aung N, Doimo S, Ricci F, Sanghvi MM, Pedrosa C, Woodbridge SP, et al. Prognostic significance of left ventricular noncompaction: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e009712.
- [9] Zemrak F, Ahlman MA, Captur G, Mohiddin SA, Kawel-Boehm N, Prince MR, et al. The Relationship of Left Ventricular Trabeculation to Ventricular Function and Structure Over a 9.5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1971–80.
- [10] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726.
- [11] **Visoiu I-S**, Rimbas RC, Nicula AI, Mihaila-Baldea S, Magda SL, Mihalcea DJ, et al. Multimodality Imaging and Biomarker Approach to Characterize the Pathophysiology of Heart Failure in Left Ventricular Non-Compaction with Preserved Ejection Fraction. *J Clin Med* 2023;12:3632.
- [12] Guigui SA, Horvath SA, Arenas IA, Mihos CG. Cardiac geometry, function and mechanics in left ventricular non-compaction cardiomyopathy with preserved ejection fraction. *J*

- Echocardiogr 2022;20:144-150.
- [13] Bellavia D, Michelena HI, Martinez M, Pellikka PA, Bruce CJ, Connolly HM, et al. Speckle myocardial imaging modalities for early detection of myocardial impairment in isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2010;96:440–7. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.182170>.
 - [14] Zhang J, Jiang M, Zheng C, Liu H, Guo Y, Xie X, et al. Evaluation of isolated left ventricular noncompaction using cardiac magnetic resonance tissue tracking in global, regional and layer-specific strains. *Sci Rep* 2021;11:1–12.
 - [15] Riekerk HCE, Coolen BF, J. Strijkers G, van der Wal AC, Petersen SE, Sheppard MN, et al. Higher spatial resolution improves the interpretation of the extent of ventricular trabeculation. *J Anat* 2022;240:357–75.
 - [16] Takamatsu M, Kamohara K, Sato M, Koga Y. Effect of Noncompacted Myocardial Resection on Isolated Left Ventricular Noncompaction. *Ann Thorac Surg* 2020;110:e387–9.
 - [17] Casas G, Limeres J, Oristrell G, Gutierrez-Garcia L, Andreini D, Borregan M, et al. Clinical Risk Prediction in Patients With Left Ventricular Myocardial Noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:643–62.
 - [18] Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, Zaidi A, Sheikh N, Reed M, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: Implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation* 2014;130:475–83.
 - [19] Gati S, Chandra N, Bennett RL, Reed M, Kervio G, Panoulas VF, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: Do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;99:401–8.
 - [20] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314.
 - [21] Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:735–43.
 - [22] Rimbas RC, Visoiu IS, Magda SL, Mihaila-Baldeas S, Luchian ML, et al. New insights into the potential utility of the left atrial function analysis in heart failure with preserved ejection fraction diagnosis 2022;57:1–19.
 - [23] Serrani M. The Influence of Cardiac Trabeculae on Ventricular Mechanics, PhD thesis 2014:p.1–121.
https://www.politesi.polimi.it/bitstream/10589/89827/1/Serrani_PhD_Thesis.pdf
 - [24] Paun B, Bijnens B, Butakoff C. Relationship between the left ventricular size and the amount of trabeculations. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2018;34.
<https://doi.org/10.1002/cnm.2939>
 - [25] Sacco F, Paun B, Lehmkuhl O, Iles TL, Iaizzo PA, Houzeaux G, et al. Left ventricular

- trabeculations decrease the wall shear stress and increase the intra-ventricular pressure drop in CFD simulations. *Front Physiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00458>.
- [26] Huttin O, Venner C, Frikha Z, Voilliot D, Marie PY, Aliot E, et al. Myocardial deformation pattern in left ventricular non-compaction: Comparison with dilated cardiomyopathy. *IJC Hear Vasc* 2014;5:9–14.
- [27] Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:427–50.
- [28] Meyer H V, Dawes TJW, Serrani M, Bai W, Tokarczuk P, Cai J, et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. *Nature* 2020;584:589–94.
- [29] Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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.
- [30] Davies RH, Augusto JB, Bhuvu A, Xue H, Treibel TA, Ye Y, et al. Precision measurement of cardiac structure and function in cardiovascular magnetic resonance using machine learning. *J Cardiovasc Magn Reson* 2022;24:16.
- [31] Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010;31:1098–104.
- [32] Williams CJA, Greunz EM, Ringgaard S, Hansen K, Bertelsen MF, Wang T. Magnetic Resonance Imaging (MRI) reveals high cardiac ejection fractions in red-footed tortoises (*Chelonoidis carbonarius*). *J Exp Biol* 2019;222:jeb206714.
- [33] **Visoiu I-S**, Cristina R, Vinereanu D, Jensen B. High ejection fraction of the left ventricular trabecular layer of the human heart. *Physiol Rep* 2024;12:e16101. <https://doi.org/10.14814/phy2.16101>.
- [34] **Visoiu IS**, Jensen B, Rimbas RC, Mihaila-Baldea S, Nicula AI, Vinereanu D. How the trabecular layer impacts on left ventricular function. *J Cardiol* 2024;Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2024.08.008>.