

Ecocardiografia avansată în stratificarea riscului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă

PARTEA I Capitolul I - Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) rămân principala cauză de deces la nivel global, reprezentând aproximativ o treime din toate decesele (1). În cazul bolilor cardiovasculare, boala coronariană duce frecvent la insuficiență cardiacă (IC) ischemică, înrăutățind substanțial prognosticul (2). Prevalența IC este de aproximativ 1-2% la adulți, crescând odată cu vârsta (3). Atât disfuncția sistolică, cât și cea diastolică pot culmina cu IC, iar detectarea lor timpurie rămâne esențială pentru îmbunătățirea rezultatelor (4,5).

Ecocardiografia se remarcă ca un instrument esențial, neinvaziv, pentru evaluarea funcției cardiace (6). Inițial, ecografia Doppler s-a concentrat pe vitezele fluxului sanguin, dar progresele tehnologice au permis adaptarea pentru a măsura vitezele și deformarea țesutului miocardic (6,7). Două tehnici ecocardiografice moderne cheie, imagistica Doppler tisulară (IDT) și ecocardiografia bidimensională speckle tracking (EST), au permis detectarea mai sensibilă a disfuncției miocardice (8). În plus, apar abordări tridimensionale, care oferă o rezoluție spațială îmbunătățită (6).

Această teză de doctorat analizează IDT și STE 2D în cardiopatia ischemică, concentrându-se în special pe sindromul coronarian acut (SCA) fără supradenivelare a segmentului ST și IC în stadiu incipient. În plus, introduce și investighează doi noi indici ecocardiografici: $E/(e' \times s')$, un raport care combină vitezele țesuturilor în diastolă (E/e') și sistolă (s') și deformarea longitudinală globală/dispersia mecanică (GLS/MD), un raport 2D derivat din EST care reflectă atât dimensiunea infarctului (prin GLS), cât și heterogenitatea în timpul contracției (MD).

Rolurile clinice și prognostice ale acestor indici, în special în ceea ce privește evenimentele cardiace (deces, reinternare, re-infarct și aritmii), sunt esențiale pentru această teză.

Capitolul II - Imagistica Doppler tisulară

1. Mișcarea și deformarea miocardică

Fibrele miocardice suferă atât deplasare (mișcare), cât și deformare (strain). Deformarea se referă la modificarea procentuală a lungimii miocardice sub forță, notată ca strain (7). Deoarece fibrele subendocardice sunt orientate longitudinal și de obicei afectate mai întâi în procesele ischemice sau hipertrofice, parametrii longitudinali derivați din IDT pot detecta disfuncția subtilă mai devreme (6,8).

2. Principii și metode

IDT modifică setările Doppler standard pentru a măsura semnalele de viteză mică și amplitudine mare ale miocardului (6,9). Principalele abordări IDT includ:

- **IDT pulsat:** Un eșantion este plasat în regiunile inelului mitral sau miocardice specifice, măsurând vitezele (de exemplu, s' , e' , a') pe mai multe cicluri cardiace (7,10).
- **Color ITD:** Oferă o hartă bidimensională a vitezelor medii ale țesuturilor suprapuse pe imagini 2D standard, permițând evaluarea simultană a mai multor segmente (6,11).
- **Deformarea derivată din ITD și rata de deformare:** Măsoară deformarea regională (strain) și rata de deformare (strain rate), mai puțin influențate de translația cardiacă globală (9,10,12).

3. Valori normale

Vitezele longitudinale sunt mai mari la bază și de obicei scad spre vârf și sunt mai mici la nivelul peretelui septal comparativ cu cel lateral (13-15). Vitezele sistolice (s') de $\geq 5,4$ cm/s la inelul mitral, indică de obicei fracția de ejeție (FE) normală (16). Viteza din timpul umplerii diastolice precoce rapide (e') > 8 cm/s sugerează adesea o funcție diastolică normală, în timp ce $E/e' > 15$ indică în mod obișnuit presiuni ridicate de umplere a ventriculului stâng (VS) (17).

Capitolul III – Aplicabilitatea ecocardiografiei Doppler tisulare în cardiologie

1. Evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng

Viteza sistolică (s') la nivelul inelului mitral se corelează puternic cu FE și dP/dt (16,18). Chiar și în FE conservată, s' scăzut detectează disfuncția subendocardică precoce în boala hipertensivă sau în cea ischemică (19,20). Un s' scăzut este legat de rezultate clinice mai proaste și de o mortalitate mai mare (21,22).

2. Evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng

Viteza inelului mitralului în timpul umplerii diastolice precoce rapide (e') ajută la măsurarea presiunilor de relaxare și umplere ale ventriculului stâng (LV) (23). Raportul E/e' rămâne un marker bine stabilit al unei presiuni telediastolice crescute ale VS și al prognosticului slab (17,24).

3. Evaluarea funcției ventriculului drept

Inelul tricuspidian $s' < 9$ cm/s implică de obicei disfuncție ventriculară dreaptă (VD) (25-27). IDT poate evalua presiunile pe partea dreaptă a cordului (de exemplu, E/e' la inelul tricuspidian pentru a estima presiunea din atriul drept) (28).

4. Evaluarea funcției atriale

IDT la nivelul atriilor poate caracteriza funcțiile de rezervor, de conduce și cea contractilă, deși utilizarea clinică de rutină este mai puțin frecventă (29-37).

5. Aplicabilitatea imagisticii Doppler tisulare în cardiopatia ischemică

IDT detectează viteze longitudinale reduse, întârzieri în contracție (scurtarea post-sistolică) și poate fi combinată cu ecocardiografia de stres pentru identificarea ischemiei (38,39,40). E/e' prezice rezultatele adverse în infarctul miocardic, în timp ce viteza s' oferă informații prognostice incrementale (41-43).

6. Extinderea aplicabilității clinice a imagisticii Doppler tisulare

IDT poate fi utilă în detectarea precoce a disfuncției subclinice în boala cardiacă valvulară, în cardiomiopatii, în afecțiuni sistemice (de exemplu, diabet zaharat) și alte setări (44-54).

Capitolul IV – Ecocardiografia 2D speckle tracking

1. Principii și metode

Speckle Tracking folosește un software specializat pentru a urmări "speculi" unici din peretele miocardic pe imagini standard 2D în tonuri de gri (6,55). Această metodă este independentă de unghiul față de direcția ultrasunetelor, permițând evaluarea deformării longitudinale, radiale și circumferențiale din ferestrele apicale și parasternale ax scurt (56-57).

Deformarea longitudinală globală (GLS) media strainului longitudinal al tuturor segmentelor VS. Este adesea mai sensibilă decât FE în detectarea disfuncțiilor precoce (57,58,59).

Dispersia mecanică (MD) reflectă heterogenitatea în sincronizarea segmentară până la deformarea maximă (60). MD prelungită este asociată cu riscul de aritmii crescut în cardiomiopatiile ischemice și non-ischemice (61-63).

- **Imagistica 2D strain color:** Această tehnică analizează imagini dinamice 2D în tonuri de gri pentru a genera imagini de deformare cu coduri de culori, reflectând deformarea miocardică în timpul ciclului cardiac. Un model uniform de culoare indică o contracție normală, ceea ce o face în primul rând o metodă de evaluare calitativă.
- **Curbe de deformare regională (longitudinală, radială, circumferențială):** Urmărirea speciilor permite analiza deformării miocardice în trei direcții - longitudinală, radială și circumferențială - fără dependență de unghiul față de direcția ultrasunetelor. Deformarea longitudinală apare ca o undă negativă în timpul sistolei, deformarea radială ca o undă pozitivă datorată îngroșării pereților și deformarea circumferențială ca o undă negativă care reflectă reducerea diametrului VS (6).
- **Bull's eye:** Rezultatele finale sunt rezumate într-o diagramă numită "Bull's eye", care afișează deformarea și alți parametri pentru toate segmentele VS. Software-ul calculează, de asemenea, mediile globale pentru măsurătorile cheie, oferind o evaluare generală a funcției miocardice (6).

2. Valori normale

Literatura de specialitate acoperă pe larg analiza deformării miocardice atât la persoanele sănătoase, cât și la cele bolnave, dar variațiile sistemelor ecocardiografice și ale algoritmilor de software împiedică standardizarea (55). Diferențele dintre valorile GLS, cuprinse între -2,3% și 3,7%, în funcție de software-ul utilizat, evidențiază o provocare în a stabili valori de referință universale (64).

Capitolul V – Aplicabilitatea ecocardiografiei 2D Speckle Tracking în cardiologie

1. Evaluarea deformării sistolice a ventriculului stâng

EST oferă o analiză cuprinzătoare a deformării LV prin integrarea datelor de deformare în mai multe direcții, subliniind importanța înțelegerii arhitecturii miocardice. Deformarea longitudinală este deosebit de utilă pentru detectarea disfuncției miocardice timpurii (58), în timp ce strainul circumferențial și răsucirea (twist-ul) VS sunt afectate în momente ale bolii mai avansate (65,66). Deși EST cuantifică în mod eficient rotația, variabilitatea sa rămâne o provocare în comparație cu măsurătorile longitudinale mai fiabile ale deformării (58).

2. Evaluarea deformării diastolice a ventriculului stâng

Evaluarea ratei de torsiune și de răsucire poate completa parametrii diastolici convenționali; cu toate acestea, aceste măsuri sunt mai puțin utilizate în mod obișnuit (67,68).

3. Aplicabilitatea ecocardiografiei 2D speckle tracking în cardiopatia ischemică

Urmărirea speciilor depășește adesea IDT și FE în diagnosticarea ischemiei subtile sau în delimitarea infarctului transmural vs. non-transmural (69). GLS < -17% până la -18% prezice boala coronariană sau întinderea infarctului (70,71).

4. Extinderea aplicabilității clinice a ecocardiografiei 2D speckle tracking

Diferențierea hipertrofiei fiziologice (de exemplu, cordul athletic) de hipertrofia patologică se bazează pe modele distincte de strain (72-78). Cardiomiopatiile restrictive și bolile infiltrative prezintă adesea deformări circumferențiale și radială păstrate, dar cea longitudinală sever redusă (79).

PARTEA II

Capitolul I – Introducere

Bolile cardiovasculare, în special insuficiența cardiacă, sunt principala cauză de deces în țară, IC reprezentând aproape 50% din cazuri (1). SCA, în special cel fără supradenivelare de segment ST, contribuie semnificativ la morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, necesitând stratificarea riscului și intervenția timpurie. Tehnicile ecocardiografice precum IDT și 2D-EST au îmbunătățit diagnosticul și managementul bolii cardiace ischemice, indicii $E/(e' \times s')$ și măsurători precum GLS și MD oferind informații valoroase despre funcția miocardică, prognostic și rezultatele tratamentului (80,81). Această lucrare de cercetare, realizată la Institutul de Boli Cardiovasculare din Timișoara, evidențiază potențialul acestor instrumente avansate în îmbunătățirea îngrijirii pacienților și a rezultatelor.

Capitolul II – Obiective

Această lucrare de cercetare își propune să evalueze acuratețea și valoarea prognostică a noilor parametri ecocardiografici derivați din IDT, în special raportul $E/(e' \times s')$, în evaluarea funcției VS în insuficiența cardiacă și în cardiopatia ischemică.

Acest raport integrează vitezele măsurate la nivelul inelului mitral în timpul diastolei (E/e') și a sistolei (s') pentru a produce un singur indice care reflectă presiunile de umplere ale VS și funcția sa longitudinală (80). După cum sugerează dovezile din literatură, raportul prezice presiunea telediastolică a VS și evoluția IC mai bine decât E/e' izolat (80,81) și este asociat cu remodelarea în infarctul miocardic anterior (82).

Studiul prezent va explora relația dintre acest raport și evoluția bolii cardiace la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST și IC în stadiu incipient, concentrându-se pe capacitatea sa predictivă pentru evenimente cardiace pe termen lung la pacienții NYHA clasele I și II pe parcursul unei urmăriri de trei luni.

În plus, cercetarea va evalua raportul GLS/MD în precizarea evenimentelor cardiace la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST, în special în urma tratamentului invaziv, pentru a îmbunătăți strategiile de management și de monitorizare. Acest raport combină strainul longitudinal global (GLS), care reflectă performanța sistolică generală sau extinderea infarctului, și dispersia mecanică (MD), un predictor cunoscut al riscului de aritmii (60,61,218,83). Ipoteza este că raportul GLS/MD ar putea îmbunătăți stratificarea riscului în populațiile ischemice, în special la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST.

Investigația se bazează pe date obținute de la pacienții din cadrul Departamentului de Cardiologie a Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, România.

CAPITOLUL III

Valoarea prognostică incrementală a raportului $E/(e' \times s')$ la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivalre de segment ST

Introducere

Pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST au riscuri variate pentru evenimente cardiace viitoare, iar stratificarea riscului este foarte importantă pentru identificarea acelor pacienți care pot beneficia de un tratament mai agresiv și pentru reducerea spitalizărilor. Amploarea leziunii miocardice și remodelarea VS au un impact semnificativ asupra rezultatelor, IDT aducând date valoroase în prezicerea evenimentelor adverse. Parametri precum raportul $E/(e' \times s')$, care combină markeri diastolici și sistolici, evaluează în mod eficient funcția VS și îmbunătățesc predicțiile prognostice la pacienții cu IC și boală cardiacă ischemică, inclusiv la cei cu infarct miocardic acut (80-82).

Obiectiv

Acest studiu își propune să investigheze semnificația prognostică a raportului $E/(e' \times s')$ la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST și să evalueze modul în care modificările acestui indice în timpul urmăririi pot influența rezultatele cardiace (84).

Materiale și metode

1. Populația de studiu

În perioada noiembrie 2017 – ianuarie 2019, 2.758 de pacienți au fost internați în Secția de Cardiologie din cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, 439 de pacienți consecutivi cu SCA fără supradenivelare de segment ST fiind supuși unui tratament coronarian percutan și au fost incluși într-un registru clinic. După aplicarea criteriilor de excludere, 307 pacienți au rămas în cohorta de studiu, iar studiul a fost realizat în conformitate cu standardele etice ale Declarației de la Helsinki, cu aprobarea Comitetului de etică instituțional și obținerea consimțământului informat de la toți participanții (84).

2. Variabile clinice

Următoarele variabile clinice au fost incluse în modelul prognostic: vârsta, sexul, tensiunea arterială medie, ritmul cardiac, indicele de masă corporală (IMC), nivelurile maxime de hs-cTnI și NT-proBNP și prescripțiile de medicamente terapeutice. Au fost definiți cinci factori de risc cardiovascular: hipertensiune arterială, istoric familial de boli cardiovasculare, fumat, diabet zaharat de tip 2 și hipercolesterolemie (84).

3. Ecocardiografie

Ecocardiografia a fost efectuată după tratamentul coronarian percutan și după externare folosind un sistem GE Vivid 9. Volumul atriului stâng în valori absolute, valori indexate și FE a VS au fost măsurate conform ghidurilor, cu FEVS calculată folosind metoda Simpson modificată. Regurgitarea mitrală a fost evaluată prin măsurarea suprafeței și volumului orificiului regurgitant. Parametrii fluxului mitral au fost înregistrați folosind Dopplerul pulsat, cu vitezele E și A măsurate pe parcursul a cinci cicluri. Presiunea sistolică din artera pulmonară (PSAP) a fost estimată pe baza măsurării vitezei de regurgitare tricuspidiană.

Pentru IDT, vitezele pentru e' și s' au fost înregistrate la nivelul inelului mitral lateral și septal. Au fost calculate rapoartele E/e' și $E/(e' \times s')$. Urmărirea a avut loc la șase săptămâni după externare, cu înrăutățirea raportului $E/(e' \times s')$ definită ca o creștere de la externare. Variabilitatea inter- și intra-observator a fost evaluată prin reevaluarea a 30 de pacienți.

4. Rezultate clinice

Pacienții au fost urmăriți timp de 24 de luni, cu rezultate care au inclus moarte de cauză cardiacă, reinternare în spital din cauza IC sau re-infarct. Datele de urmărire au fost obținute din dosarele medicale sau prin contactul telefonic cu pacientul sau familia acestuia (84).

5. Analiză statistică

Datele au fost analizate folosind teste t, teste Mann-Whitney U, teste chi-pătrat și curbe ROC. Modelele de regresie Cox au evaluat rezultatele, iar analiza Kaplan-Meier a estimat supraviețuirea. Variabilitatea intra- și inter-observator a fost evaluată cu metodele Bland-Altman și ICC. Analiza statistică a fost efectuată folosind STATA (versiunea MP 12.0) (84).

Rezultatele

În perioada noiembrie 2017 - ianuarie 2019, au fost înrolați 307 pacienți cu SCA fără supradenivelare de segment ST, care au fost supuși unui tratament invaziv coronarian cu succes. Vârsta medie a fost de 61 ± 12 ani, iar 70,7% au fost bărbați. Pe o medie de urmărire de $25,4 \pm 3$ luni, 34,5% au prezentat evenimente cardiace, inclusiv 7,16% decese de cauză cardiacă, 23,4% respitalizări legate de IC și 5,5% infarcte miocardice non-fatale. Niciun pacient nu a fost pierdut din urmărire (84).

1. Caracteristicile pacienților

Pacienții cu evenimente cardiace au avut IMC mai mare, NT-proBNP, hs-cTnI și parametri ecocardiografici mai slabi, inclusiv un raport $E/(e' \times s')$ mai mare ($2,22 \pm 1,03$ față de $1,61 \pm 1,12$, $p < 0,001$). Nu au fost găsite diferențe în ceea ce privește vârsta, sexul, istoricul bolii coronariene sau factorii de risc cardiovascular (84).

2. Curbele ROC pentru prezicerea evenimentelor cardiace

Indicele $E/(e' \times s')$ a avut cea mai mare acuratețe predictivă pentru evenimentele cardiace ($AUC = 0,769$, $p < 0,001$), mai bună decât valorile s' ($ASC = 0,724$, $p = 0,009$) și E/e' ($ASC = 0,673$, $p = 0,003$). Valoarea optimă a $E/(e' \times s')$ la externare a fost de 1,63 (sensibilitate de 74%, specificitate de 67%) (84).

3. Predictorii ai rezultatelor

Numai indicele $E/(e' \times s')$ a prezis în mod independent evenimentele cardiace ($HR = 2,621$, $p = 0,007$) în analiza multivariată, rămânând semnificativ statistic în toate modelele. Niciun parametru ecocardiografic nu a prezis moartea cardiacă (84).

4. Randamentul prognostic incremental al lui $E/(e' \times s')$ determinat înainte de externarea din spital pentru a prezice rezultatele clinice

Indicele $E/(e' \times s')$ a îmbunătățit acuratețea predictivă în comparație cu s' ($p = 0,027$) și a îmbunătățit semnificativ toate modelele ($p < 0,05$), fără alte adăugiri semnificative ale altor parametri (84).

5. Agravarea raportului $E/(e' \times s')$ în timpul urmăririi

La șase săptămâni după externare, 45,6% dintre pacienți au prezentat o agravare a $E/(e' \times s')$, inclusiv 20,5% dintre pacienți cu un raport inițial $>1,63$. Această înrăutățire a fost legată de o supraviețuire fără evenimente mai mică ($p = 0,001$), cu rezultatele cele mai nefavorabile la cei cu un raport inițial $>1,63$ și o deteriorare suplimentară (84).

6. Reproducibilitate

La 30 de pacienți cu boli cardiace ischemice, raportul $E/(e' \times s')$, raportul E/e' și viteza au arătat o fiabilitate ridicată intra- și inter-observator ($ICC: 0,89-0,93$) (84).

Discuție

Acest studiu este primul care demonstrează că raportul $E/(e' \times s')$ oferă o valoare prognostică superioară în prezicerea evenimentelor cardiace adverse, inclusiv decesul, reinternarea în spital și reinfarctul, la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST post-tratament coronarian percutan, cu agravarea raportului la șase săptămâni asociată cu cele mai nefavorabile rezultate.

Prognosticul pentru pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST este legat de leziunile miocardice și de presiunile de umplere a VS, dimensiunea atriului stâng, indicii de volum ai VS și FEVS fiind predictorii cheie (85,86). Cu toate acestea, acești parametri nu au fost reținuți în analiza noastră multivariată, posibil din cauza sensibilității lor la factori precum volumul și presiunea din atriul stâng, sugerând că parametrii IDT oferă un prognostic mai precis. Evaluarea doar a FEVS poate rata, de asemenea, o disfuncție miocardică regională (87).

Wang și colaboratorii au demonstrat că într-un grup de pacienți cardiaci, atât raportul e' , cât și raportul E/e' au oferit informații pentru diagnostic mai bune decât indicele scorului de mișcare a peretelui și FEVS (21). Un raport E/e' ridicat, care reflectă un gradient crescut la nivelul valvei mitrale și o undă e' scăzută, indică o presiune telediastolică crescută a VS și o presiune crescută a atriului stâng (88). Raportul E/e' este un predictor puternic al evenimentelor cardiace adverse post-infarct miocardic (89) și se corelează bine cu presiunea atriului stâng (90). Deși analiza IDT oferă potențiale beneficii din punct de vedere a costurilor pentru pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST (42), o analiză bazată exclusiv pe E/e' poate omite detalii despre disfuncția diastolică a VS (91). Vitezele e' și s' reduse în ischemie sunt legate de rezultate mai nefavorabile, viteza s' fiind un predictor mai puternic decât FEVS în SCA (92). Disfuncția longitudinală și evaluarea vitezelor la nivelul inelului mitrat prin IDT ar putea îmbunătăți stratificarea și gestionarea riscului în cardiopatia ischemică (41).

Am introdus indicele $E/(e' \times s')$, combinând funcția diastolică (E/e') și sistolică (s'), ca predictor robust al rezultatelor adverse la pacienții cardiaci. Acest indice evaluează eficient presiunile de umplere a ventriculului și îmbunătățește predicția bolii în IC (80, 81), aliniindu-se cu studiile care arată o creștere a remodelării ventriculare la pacienții cu SCA cu presiuni ridicate de umplere a ventriculului (93).

Valorile $E/(e' \times s')$ post-infarct miocardic acut prezic remodelarea VS (82). Studiul nostru a constatat că acest raport, măsurat înainte de externare, a prezis mai bine evenimentele cardiace adverse și reinternarea în spital în pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST comparativ cu alți parametri ecocardiografici.

Studiul nostru a arătat că raportul $E/(e' \times s')$ a depășit ca putere de predicție valorile NT-proBNP și hs-cTnI în stratificarea riscului pentru pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST, în ciuda nivelurilor ridicate de NT-proBNP și hs-cTnI care prezic rezultate mai slabe în evenimentele ischemice.

Limitele

Acest studiu are mai multe limitări, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului pacienților și utilizarea tehnicilor ecocardiografice standard, care pot limita sensibilitatea în comparație cu metodele avansate. De asemenea, ne-am concentrat pe doar două nivele ale inelului mitral (lateral și septal), limitând o evaluare mai vastă. În plus, studiul a fost efectuat într-un centru terțiar, ceea ce poate afecta rezultatele constatărilor noastre (84).

Concluzie

Pe scurt, cercetarea noastră sugerează că raportul $E/(e' \times s')$ este un indicator de prognostic independent semnificativ pentru evenimentele cardiace la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST post tratament coronarian percutan. Raportul a oferit o valoare prognostică îmbunătățită atunci când a fost combinat cu alți predictorii, pacienții care au prezentat un raport inițial peste 1,63 și o deteriorare după șase săptămâni având cel mai slab prognostic. Acest lucru evidențiază potențialul raportului $E/(e' \times s')$ în identificarea pacienților cu risc ridicat și în orientarea procesului decizional clinic (84).

Capitolul IV

Potențialul prognostic al $E/(e' \times s')$ în insuficiența cardiacă în stadiu incipient

Introducere

IC are un prognostic similar cu bolile severe, cum ar fi boala cronică de rinichi și cancerul, cu rate ridicate de mortalitate, indiferent de severitatea simptomelor sau de FEVS (2,94). Chiar și pacienții cu FE păstrată și presiune crescută în atrii stângi se confruntă cu riscuri crescute de deces și de respitalizare (4,5). Pacienții cu IC în stadiu incipient prezintă, de asemenea, morbiditate și mortalitate semnificativ crescute (94,95). Evaluările ecocardiografice cuprinzătoare, inclusiv raportul E/e' , sunt importante pentru evaluarea funcției VS și ghidarea tratamentului (96). Raportul $E/(e' \times s')$, care combină funcția diastolică și cea sistolică, este un predictor puternic al rezultatelor clinice în IC (80,81).

Obiectiv

Studiul nostru a avut ca scop evaluarea valorii predictive a raportului $E/(e' \times s')$ pentru evenimente cardiace pe termen lung la pacienți cu IC în stadiu incipient (clasele NYHA I și II) în timpul unei urmări de trei luni, pacienți ai Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara, România (97).

Materiale și metode

1. Populația de studiu

Grupul nostru de lucru a efectuat o analiză prospectivă a 500 de pacienți cu IC în ritm sinusal, selectând 212 dintre aceștia după aplicarea criteriilor de excludere, cu aprobarea comitetului de etică instituțional și aderarea la Declarația de la Helsinki (97).

2. Variabilele clinice

Modelul prognostic a inclus caracteristici clinice înregistrate la internare, cum ar fi vârsta, sexul, IMC, ritmul cardiac, presiunea arterială medie, cauza IC, clasa NYHA, nivelurile NT-proBNP și medicamentele prescrise pentru IC (97).

3. Ecocardiografia

Ecocardiografia a fost efectuată în termen de 24 de ore de la internare folosind echipamentul GE Vivid 9. Au fost măsurate volumul atriului stâng, FEVS și regurgitarea mitrală, împreună cu fluxul transmitral (vitezele E și A). IDT a fost folosită pentru a măsura vitezele e' și s' , calculând rapoartele E/e' și $E/(e' \times s')$. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de raportul $E/(e' \times s')$: Grupa I ($\leq 1,6$) și Grupa II ($> 1,6$). Urmărirea a fost efectuată timp de 3 luni, agravarea fiind definită de o creștere a raportului. Variabilitatea intra și inter-observator au fost evaluate cu măsurători duplicate (97).

4. Rezultatele clinice

Evenimentele majore au fost definite ca moarte de cauză cardiacă sau internare în spital pentru agravarea IC, cu datele de urmărire colectate din dosare medicale și prin interviuri telefonice cu pacienții sau (97).

5. Analiza statistică

Datele au fost analizate folosind teste t, teste chi-pătrat și modele Cox. Analiza Kaplan-Meier a evaluat supraviețuirea, iar decesele de cauză non-cardiacă au fost excluse. Variabilitatea intra- și inter-observator au fost calculate cu CV și ICC, folosind SPSS versiunea 26.0 (97).

Rezultatele

Studiul a inclus 212 pacienți cu IC (clasa NYHA I/II, vârstă medie $61 \pm 11,4$ ani, 64 femei), toți în ritm sinusal. FEVS medie a fost de $46 \pm 14,3\%$. Cauzele IC au fost boală coronariană (148 pacienți), cardiomiopatie non-ischemică (34 pacienți) și hipertensiune arterială sistemică (30 pacienți) (97).

1. Caracteristicile pacienților

Grupul II a avut valori semnificativ mai mari ale SPAP, NT-proBNP și dimensiuni mai mari ale atriului stâng și VS. De asemenea, au prezentat valori mai ridicate ale undei E, raportului E/A și raportului E/e', în timp ce au arătat un timp redus de decelerare a undei E, valori mai mici ale FEVS, ale undelor e' și s'. Nu au fost găsite diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește vârsta, sexul, ritmul cardiac, IMC, clasa NYHA, funcția VD, aria orificiului regurgitant sau masa globală indexată a VS (97).

2. Curbele Kaplan-Meier pentru a prezice evenimentele cardiace

46,7% dintre pacienți au suferit un eveniment cardiac major. Clasa NYHA izolată nu a putut prezice în mod semnificativ riscul ($p = 0,42$) (97).

3. Predictorii ai rezultatelor

Analiza de regresie Cox univariată a identificat mai multe variabile predictive pentru evenimentele cardiace ($p < 0,05$), inclusiv volumul atriului stâng, valorile SPAP, E, E/A, raportul E/e', s' și raportul E/(e' × s'), împreună cu nivelurile NT-proBNP. Cu toate acestea, variabile precum vârsta, sexul, ritmul cardiac, tensiunea arterială, clasa NYHA, etiologia IC, tratamentele prescrise, volumul atriului stâng indexat, FEVS și altele nu au prezentat corelații semnificative. Analiza multivariată a arătat că raportul E/(e' × s') înainte de externare a fost cel mai puternic predictor independent al evenimentelor cardiace, cu un HR de 1,55 (ÎI 95%: 1,100-1,202, $p = 0,012$) (97).

4. Agravarea raportului E/(e' × s') în timpul urmăririi

Dintre cei 212 pacienți, 92 (43,3%) au avut o înrăutățire a raportului E/(e' × s') după trei luni. Agravarea a fost legată de o supraviețuire mai mică fără evenimente cardiace, cei care au avut inițial un raport $> 1,6$ având o rată de supraviețuire de 25%, comparativ cu 33,3% pentru cei cu un raport $\leq 1,6$ (rang logaritm, $p = 0,001$). Pacienții cu valori crescute ale raportului au avut cele mai mari rate de evenimente cardiace, respitalizări și decese. Decesele de cauză cardiacă au apărut la 52 de pacienți (24,5%), în timp ce ratele mortalității de cauze non-cardiace au fost similare între grupuri ($p = 0,72$) (97).

5. Reproducibilitate

ICC intra-observator pentru E/e', s' și E/(e' × s') a fost de 0,94, 0,95 și, respectiv, 0,93. ICC inter-observator a fost de 0,91, 0,92 și 0,90 (97).

Discuție

Acest studiu a constatat că un raport E/(e' × s') $> 1,6$ poate prezice evenimentele cardiace la pacienții cu IC clasa NYHA I sau II, depășind alte măsurători precum clasa NYHA, starea bolii coronariene și valorile NT-proBNP. Valoarea sa predictivă crește atunci când este evaluat după trei luni.

Studiile anterioare au evidențiat valoarea prognostică a FEVS, dimensiunea atriului stâng și indicii de volum a VS în rezultatele clinice ale pacienților cu IC (22,98,99). Cu toate acestea, în analiza noastră multivariată, variabile precum SPAP, volumul atriului stâng, viteza undei E și raportul E/A nu au fost reținute, sugerând că parametri IDT pot fi mai puțin influențați de factori precum vârsta, presiunea atriului stâng, starea hemodinamică și relaxarea miocardică.

Mai multe studii au identificat viteza e' și raportul E/e' ca predictorii puternici ai evenimentelor adverse post-infarct miocardic, dar descoperirile recente sugerează că raportul E/e' izolat nu poate detecta întotdeauna disfuncția diastolică a VS (4,24,91,100-102). În plus, acuratețea raportului E/e' în evaluarea presiunii de umplere a VS la pacienții cu FEVS păstrată, cum ar fi cei cu IC clasa NYHA I sau II, rămâne incertă (103), posibil din cauza sensibilității similare la presarcină a undelor E și e', provocând modificări minime ale raportului lor (91).

Disfuncția diastolică, adesea alături de disfuncția sistolică, este foarte importantă în IC. IDT, evaluând atât viteza undei e', cât și a undei s', oferă un instrument prognostic mai modern și mai eficient. Studiul nostru arată că raportul E/(e' × s'), combinând atât funcția sistolică, cât și cea diastolică, oferă o predicție mai bună a prognosticului decât parametrii individuali. Indicele E/(e' × s') depășește undă s' izolată, în special la pacienții cu FEVS păstrată (81).

În studiul nostru, raportul E/(e' × s'), în special cu modificările sale pe parcursul a trei luni, a fost cel mai puternic predictor al evenimentelor cardiace, agravarea IC și deces de cauză cardiacă la pacienții cu IC clasa NYHA I sau II. În ciuda unei prevalențe ridicate a bolii coronariene în grupul de studiu, care este cunoscută pentru contribuția sa la remodelarea VS, aceasta nu a fost un predictor semnificativ al evenimentelor cardiace în cohorta noastră. Studiile anterioare au arătat valoarea predictivă a undelor e' și s' în IC ischemică (43,82), dar constatările noastre sugerează că indicele E/(e' × s') poate oferi o evaluare mai robustă în acest context.

Studiul nostru a constatat că, în timp ce nivelurile de NT-proBNP se corelează cu prognosticul în IC, raportul E/(e' × s') este un predictor mai precis al rezultatelor clinice, în concordanță cu constatările lui Lim și colaboratorii (2,96).

Limitele

Acest studiu are limitări, inclusiv dimensiunea mică a eșantionului pacienților, clasificarea subiectivă pe clase NYHA, dependența de măsurătorile ecocardiografice standard în loc de cele ale imagisticii

avansate și limitarea măsurătorilor IDT la doar două la nivelul inelului mitral. În plus, studiul a fost efectuat într-un centru terțiar invaziv, limitând aplicabilitatea mai largă (97).

Concluziile

Indicele $E/(e' \times s')$ derivat din IDT este un predictor independent puternic pe termen lung la pacienții cu IC (clasa NYHA I/II în ritm sinus), cu raportul $E/(e' \times s') > 1,6$, în special atunci când se agravează pe parcursul a trei luni, identificând persoanele cu risc ridicat pentru evenimente cardiace adverse (97).

Capitolul V

Combinarea GLS și MD pentru valoarea prognostică în SCA fără supradenivelare de segment ST

Introducere

SCA fără supradenivelare de segment ST are un prognostic mai nefavorabil decât cel cu supradenivelare de segment ST, ceea ce face ca stratificarea riscului să fie foarte importantă pentru ghidarea tratamentului și reducerea reinternărilor (104). Remodelarea VS precede adesea IC, IDT și STE 2D jucând roluri vitale în prognostic. Raportul E/e' este un predictor puternic al rezultatelor adverse (42,43), iar s' ajută la evaluarea leziunilor ischemice (105). STE 2D, care măsoară GLS și MD, oferă o precizie mai mare față de măsurătorile Doppler și este un instrument puternic pentru prezicerea remodelării VS, a aritmiilor și a rezultatelor nefavorabile (105). În ciuda rezultatelor promițătoare, sunt necesare mai multe cercetări, în special la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST (105).

Obiectiv

Studiul își propune să evalueze raportul GLS/MD ca predictor al evenimentelor cardiace la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST și potențialul său pentru managementul și monitorizarea post tratament coronarian invaziv (106).

Materiale și metode

1. Populația de studiu

În perioada dintre ianuarie 2018 și mai 2019, au fost studiați 402 pacienți consecutivi cu SCA fără supradenivelare de segment ST în ritm sinus, care au fost supuși unui tratament coronarian percutan cu succes, cu o cohortă finală de 310 după excluderea acelor pacienți cu imagini ecocardiografice inadecvate sau cu comorbidități specifice, iar studiul a fost aprobat de comitetul de etică instituțional (106).

2. Variabilele clinice

Modelul predictiv pentru acest studiu a inclus caracteristici clinice precum vârsta, sexul, presiunea arterială medie, ritmul cardiac, IMC, nivelurile maxime de hs-cTnI și NT-proBNP, împreună cu date de tratament și cinci factori cheie de risc cardiovascular: hipertensiune arterială, ereditate cardiovasculară, fumat, diabet de tip 2 și hipercolesterolemie (106).

3. Ecocardiografia 2D STE

După efectuarea tratamentului invaziv, ecocardiografia a fost efectuată înainte de externarea din spital folosind sistemul GE Vivid 9, efectuându-se inclusiv măsurători ale volumului atrului stâng, FEVS, aria orificiului și volumului regurgitant al regurgitării mitrale. Au fost efectuate măsurători Doppler ale fluxului transmitral (vitezele undelor E și A) și valori PSAP, iar IDT a fost utilizată pentru a măsura vitezele de vârf ale undelor e' și s' . Imaginile ecocardiografice 2D au fost analizate pentru GLS și MD, cu raportul GLS/MD calculat. Patru până la șase săptămâni mai târziu, măsurătorile au fost repetate și variabilitatea inter și intra-observator au fost evaluate într-un eșantion de 35 de pacienți pentru a asigura consistența măsurătorilor (106).

4. Rezultatele clinice

Pacienții au fost monitorizați timp de 24 de luni pentru rezultate precum decesul de cauză cardiacă, aritmii, reinternarea datorată IC și reinfarctul, cu date de urmărire colectate din dosarele medicale sau prin contactul cu pacienții sau rudele acestora (106).

5. Analiza statistică

Variabilele continue au fost prezentate ca medii cu SD iar variabilele categorice ca proporții. Pentru comparații au fost utilizate testele t nepereche, testele U Mann-Whitney, χ^2 sau testele exacte ale lui Fisher. Regresia Cox și analiza Kaplan-Meier au evaluat factorii predictivi și supraviețuirea fără evenimente. Variabilitatea intra și inter-observator au fost măsurate folosind ICC. Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS (versiunea 21.0) (106).

Rezultatele

Acest studiu a inclus 310 pacienți cu SCA fără supradenivelare de segment ST care au fost supuși cu succes unui tratament coronarian percutan. În timpul urmăririi medii de $34,7 \pm 8$ luni, 35,16% dintre

pacienți au prezentat evenimente de cauze cardiace, inclusiv 6 decese, 103 reinternări (28 cu ischemie non-fatală și 75 pentru IC) și 29 decese de cauză cardiacă (106).

1. Caracteristicile pacienților

Pacienții cu evenimente de cauze cardiace au avut valori NT-proBNP, PSAP, ale unde E, raportul E/A, raportul E/e', GLS și raportul GLS/MD mai mari, împreună cu dimensiunile atrului stâng mai mari și MD mai lungi, în timp ce au prezentat valori FEVS, ale undelor A, e' și s' mai mici. Nu au fost găsite diferențe semnificative între alți factori, cum ar fi sexul, IMC sau utilizarea medicamentelor pentru IC. Raportul mediu GLS/MD la externare a fost semnificativ mai mic la pacienții cu evenimente de cauză cardiacă ($-0,239 \pm 0,13$ vs. $-0,418 \pm 0,2$, $p < 0,001$) (106).

2. Curbele ROC pentru a prezice evenimentele de cauză cardiacă

Indicele GLS/MD a avut cea mai mare acuratețe predictivă pentru evenimentele de cauză cardiacă (ASC = 0,849), urmat de raportul E/e', de valorile MD și GLS. Limita optimă pentru GLS/MD la externare a fost de -0,229, cu o sensibilitate de 82% și o specificitate de 73% (106).

3. Predictorii de rezultat

Analiza univariată a identificat mai mulți parametri ecocardiografici, inclusiv volumul indexat al atrului stâng, FEVS, PSAP, orificiul de regurgitare a insuficienței mitrale, E, A, E/A, raportul E/e', GLS, MD și raportul GLS/MD, ca predictorii semnificativi ai evenimentelor de cauze cardiace. Cu toate acestea, timpul de decelerare al unde E, parametrii VD și TAPSE nu au fost asociate cu rezultatele. Analiza multivariată a arătat că raportul GLS/MD înainte de externare a fost cel mai puternic predictor independent al rezultatelor clinice (HR 3,621, ÎI 95%: 2,167-5,075, $p < 0,001$) (106).

4. Agravarea raportului GLS/MD în timpul urmăririi

În timpul urmăririi de 4-6 săptămâni, 100 de pacienți (30,1%) au prezentat o înrăutățire a raportului GLS/MD, 33 dintre ei având inițial un raport mai mare de -0,229. Agravarea raportului GLS/MD a fost legată de rate de supraviețuire fără evenimente semnificativ mai mici, indiferent de valoarea inițială. Pacienții cu un raport GLS/MD agravat și o valoare inițială mai mare de -0,229 au avut cel mai nefavorabil prognostic, prezentând cea mai mare incidență a rezultatelor compuse, inclusiv deces de cauză cardiacă, aritmii ventriculare și reinternări (106).

5. Reproducibilitatea

Într-un studiu efectuat pe 35 de pacienți cu boală cardiacă ischemică, s-a constatat o fiabilitate ridicată intra și inter-observator pentru măsurătorile GLS/MD, GLS și MD, cu ICC variind de la 0,89 la 0,94 (106).

Discuție

Acest studiu este primul care evaluează indicele GLS/MD ca predictor al evenimentelor cardiace la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST post tratament coronarian invaziv, constatând că un raport inițial peste -0,229 prezice riscuri mai mari de deces de cauză cardiacă, aritmii și reinternări, cu rezultate nefavorabile la pacienții care se deteriorează în patru până la șase săptămâni. Aceste descoperiri susțin cercetările anterioare privind importanța indicilor de remodelare miocardică în prezicerea rezultatelor SCA (105).

Studiul nostru nu a găsit diferențe semnificative în ceea ce privește sexul, bolile cardiovasculare anterioare sau factorii de risc cardiovascular între grupurile cu și fără evenimente cardiace, ceea ce este contrar constatărilor comune din literatură (53). În timp ce factori precum dimensiunea atrului stâng, indicii de volum ai VS și FEVS sunt bine stabiliți ca predictorii ai riscului cardiovascular și ai supraviețuirii la pacienții cu SCA (217,85,86), doar volumul indexat al atrului stâng, PSAP și raportul E/A au fost identificați ca predictorii ai rezultatelor în analiza univariată, dar au fost excluși din analiza multivariată, în concordanță cu studiile care sugerează că parametrii mai complecși, la fel ca indicii de deformare miocardică, pot oferi o valoare prognostică mai bună (107).

Ghidurile actuale recomandă repetarea ecocardiografiei la pacienții cu SCA cu disfuncție sistolică a VS după 6-12 săptămâni, folosind FEVS ca parametru de evaluare. Cu toate acestea, GLS s-a dovedit mai precis în prezicerea riscului de dezvoltare a IC și în evaluarea leziunilor miocardice, detectând disfuncția subclinică mai devreme și fiind mai sensibil decât FEVS (53).

La pacienții cu SCA cu supradenivelare de segment ST, MD se corelează cu funcția sistolică și diastolică (GLS, E/e'), dimensiunea infarctului și dispersia electrică (durata QRS), toți acești parametri fiind predictorii puternici ai IC (108-109). În plus, MD este un predictor robust al evenimentelor aritmice, GLS oferind o stratificare valoroasă a riscului (61).

Cercetările arată că analiza strainului STE 2D, în special GLS, este mai eficientă decât FEVS în evaluarea funcției miocardice după un SCA (53), GLS dovedindu-se fiabilă pentru stratificarea riscului, chiar și la pacienții cu FE păstrată (110). Studiul nostru a constatat că un raport GLS/MD mai mare de -0,229 înainte de externare, împreună cu agravarea în săptămânile următoare, prezice în mod independent un risc mai mare de evenimente cardiace, inclusiv deces, aritmii și reinternare în spital (106).

Limitele

Acest studiu are limitări, inclusiv o dimensiune mică a eșantionului, un design unic și o perioadă de urmărire scurtă de 24 de luni, care poate afecta evaluarea rezultatelor pe termen lung (106).

Concluzie

În concluzie, raportul GLS/MD poate fi un predictor independent puternic al evenimentelor cardiace la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST post tratament coronarian invaziv. Un raport inițial mai mare de 0,229, în special dacă se agravează în săptămânile următoare, identifică pacienții cu risc ridicat pentru rezultate nefavorabile, inclusiv de aritmii și reinternări, și poate ghida monitorizarea și intervenția medicală mai intensivă (106).

Capitolul VI Concluzii finale

Pe scurt, cercetarea noastră evidențiază valoarea prognostică a parametrilor ecocardiografici în evaluarea riscului cardiac la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST și IC. Raportul $E/(e' \times s')$, derivat din IDT, este un predictor puternic al rezultatelor pe termen lung în ambele grupuri. La pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST post tratament coronarian invaziv, un raport inițial mai mare de 1,63, în special dacă se agravează pe parcursul a șase săptămâni, indică un risc mai mare de evenimente adverse de cauză cardiacă, inclusiv deces de cauză cardiac și reinternare. La pacienții cu IC (clasa NYHA I/II), un raport $E/(e' \times s')$ peste 1,6, în special cu agravarea pe parcursul a trei luni, îi identifică pe cei cu risc mai mare de deces de cauză cardiac și respitalizare.

În plus, raportul GLS/MD din imagistica STE 2D este un predictor semnificativ la pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST, cu o valoare mai mare de 0,229 legată de o incidență mai mare a reinternării și a aritmiilor ventriculare. Aceste constatări susțin utilitatea raporturilor $E/(e' \times s')$ și GLS/MD în stratificarea riscului, ghidând deciziile clinice pentru monitorizare și tratamente mai intensive.

În general, integrarea parametrilor ecocardiografici avansați în practica clinică de rutină îmbunătățește evaluarea și managementul riscurilor pentru pacienții cu SCA fără supradenivelare de segment ST și cu IC. Cercetările viitoare ar putea să valideze acești parametri în diverse populații pentru a consolida rolul lor în îmbunătățirea îngrijirii pacienților. IDT și STE completează tehnicile ecocardiografice convenționale, oferind o înțelegere mai cuprinzătoare a funcției ventriculare și oferind instrumente valoroase pentru gestionarea personalizată a IC și a bolii cardiace ischemice.

Bibliografie

1. Banca Mondială. Grupurile de țară și de creditare ale Băncii Mondiale [Internet]. Washington (DC): Banca Mondială; 7 aug. 2024 [citat 7 aug. 2024]. Disponibil de la: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Tobica A, et al. Societatea Europeană de Cardiologie: statistici privind bolile cardiovasculare 2021. Eur Heart J. 2022; 43:716-799.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 Ghiduri ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice. Eur Heart J. 2021; 42:3599–3726.
4. Hubert A, Taconne M, Popescu BA, Donal E. Funcția diastolică și evaluarea sa neinvazivă. Căutarea Sfântului Graal continuă. Int J Cardiol. 2023; 389:96-97.
5. Kaplon-Cieslicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. Insuficiența cardiacă este diagnosticată greșit la pacienții spitalizați cu fracție de ejeție păstrată? De la Societatea Europeană de Cardiologie-Asociația pentru Insuficiență Cardiacă Programul de Cercetare EUROconservațional Registrul pe termen lung al insuficienței cardiace. Insuficiență cardiacă ESC. 2020; 7:2098-2112.
6. Mornos C, Ionac A. Ecocardiografia Doppler Tisular și Speckle Tracking, Brumar, 2011.
7. Sutherland GR, Hatle L. Imagistica miocardică Doppler. Haaselt: BSWK; 2006.
8. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Arhitectura fibrelor ventriculare stângi la om. Br Heart J. 1981; 45:248-263.
9. Voigt JU, Flachskampf FA. Deformare și viteză de deformare. Parametri de ecou noi și relevanți clinic ai funcției miocardice regionale. Z Kardiol. 2004; 93:249-258.

10. Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Ecocardiografie de tulpină și frecvență de tulpină. *Curr Opin Cardiol.* 2002; 17:443-450.
11. Nikitin NP, Witte KK. Aplicarea imagisticii Doppler tisulare în cardiologie. *Cardiologie.* 2004; 101:170-184.
12. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Rolul Doppler-ului tisular și al ecocardiografiei de tulpină în practica clinică actuală. *Circulație.* 2007; 116:2597–2609.
13. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Caracteristicile vitezelor inelare mitrale și tricuspide determinate prin imagistica țesutului Doppler cu unde pulsate la subiecți sănătoși. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12:618-628.
14. Onose Y, Oki T, Mishuno Y, et al. Influența îmbătrânirii asupra vitezelor de mișcare sistolică a peretelui ventricularului stâng de-a lungul axelor lungi și scurte la pacienții clinic normali determinată prin imagistica Doppler a țesutului pulsant. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12:921-926.
15. Marwick T, Yu CM, Sun JP. Imagistica miocardică – Doppler tisular și urmărirea petelor. Malden: Blackwell Futura; 2007.
16. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Viteza de coborâre inelară mitrală prin ecocardiografie Doppler tisulară ca indice al funcției ventriculare stângi globale. *Am J Cardiol.* 1996; 77:979-984.
17. Ommen S, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Utilitatea clinică a ecocardiografiei Doppler și a imagisticii Doppler tisulare în estimarea presiunilor de umplere a ventriculului stâng: un studiu comparativ simultan Doppler-cateterizare. *Circulație.* 2000; 102:1788-1794.
18. Tretjak M, Verovnik F, Benko D, Kozel M. Vitezele Doppler tisular ale inelului mitralului și NT-proBNP la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Eur J Eșec cardiac.* 2005; 7:520-524.
19. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Diferențierea între hipertrofia ventriculară stângă patologică și fiziologică prin evaluarea Doppler tisulară a funcției axei lungi la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sau hipertensiune arterială sistemică și la sportivi. *Am J Cardiol.* 2001; 88:53-58.
20. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, et al. Detectarea anomaliilor timpurii ale funcției ventriculului stâng prin tehnici hemodinamice, imagistică Doppler eco-tisulară și flux Doppler mitral la pacienții cu boală coronariană și fracțiune de ejeție normală. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; 14:764-772.
21. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Viteza maximă a inelului mitralic diastolic timpuriu prin imagistica Doppler tisulară adaugă valoare prognostică independentă și incrementală. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:820-826.
22. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K, et al. Valoarea prognostică a vitezei inelare mitrale sistolice măsurată cu imagistica țesutului Doppler la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cauzată de disfuncția sistolică ventriculară stângă. *Inimă.* 2006; 92:775-779.
23. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. Noi aplicații ecocardiografice Doppler pentru studiul funcției diastolice. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:865-875.
24. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Quinones MA, Nagueh SF. Evaluarea optimă neinvazivă a presiunilor de umplere a ventriculului stâng: o comparație între ecocardiografia Doppler tisulară și peptida natriuretică de tip B la pacienții cu catetere ale arterei pulmonare. *Circulație.* 2004; 109:2432–2439.
25. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Imagistica țesutului Doppler pulsant a vitezei mișcării sistolice inelare tricuspide: o metodă nouă, rapidă și neinvazivă de evaluare a funcției sistolice a ventriculului drept. *Eur Heart J.* 2001; *Coroanele* 22:340-348.
26. Praz F, Wahl A, Akbot M, et al. Evaluarea funcției sistolice a ventriculului drept: comparație între RMN și imagistica Doppler tisulară cu unde pulsate a inelului tricuspide. *Eur Heart J.* 2006; 27 Suppl:298.
27. Sade LE, Gulmez O, Ozyer U, et al. Doppler de țesut cu undă pulsantă regională a ventriculului drept pentru evaluarea funcției sistolice: validare împotriva imagisticii prin rezonanță magnetică cardiacă. *Eur Heart J.* 2006; 27 Suppl:628.
28. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimarea presiunii atriale medii drepte folosind imagistica Doppler tisulară. *Am J Cardiol.* 1999; 84:1448-1451.
29. Wang T, Wang M, Fung JW, Zhang Q, Yip GW, Ho PP et al. Ecocardiografia ratei de tensiune atrială poate prezice succesul sau eșecul cardioversiunii pentru fibrilația atrială: un studiu combinat de imagistică Doppler și transesofagian al țesutului transtoracic combinat. *Int J Cardiol.* 2007; 114:202-209.
30. Zhang Q, Kum LC, Lee PW, Yip GW, Lam YY, Fung JW, et al. Efectul vârstei și al ritmului cardiac asupra funcției mecanice atriale evaluată prin imagistica țesutului Doppler la persoanele sănătoase. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19:422-428.

31. Abbas A, Lester S, Moreno FC, Srivathsan K, Fortuin D, Appleton C. Evaluarea neinvazivă a presiunii atriale drepte folosind imagistica țesutului Doppler. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:1155-1160.
32. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Modificări ale funcției atriale stângi regionale odată cu îmbătrânirea: evaluarea prin imagistica țesuturilor Doppler. *Eur J Echocardiogr.* 2003; Coran, 4:92-100.
33. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, et al. Miopatia atrială stângă în amiloidoza cardiacă: implicațiile noilor tehnici ecocardiografice. *Eur Heart J.* 2005; Coroanele 26:173-179.
34. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, et al. Fezabilitatea imagisticii tensiunii și a ratei de deformare pentru evaluarea deformării atriale stângi regionale: un studiu pe subiecți normali. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7:199-208.
35. Di Salvo G, Pacileo G, Caso P, et al. Imagistica ratei de deformare este o metodă superioară pentru evaluarea funcției miocardice regionale în comparație cu imagistica țesutului Doppler: un studiu la pacienții cu închiderea dispozitivului transcateter a defectului septal atrial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:398-400.
36. Mastumoto K, Ishikawa T, Sumita S, et al. Evaluarea mișcării peretelui regional atrial folosind imagistica Doppler de tulpină în timpul stimulării biatriale în sindromul bradicardie-tahicardie. *Ritm Clin Electrophysiol.* 2006; Coroanele 29:220-225.
37. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Proprietățile deformării miocardice atriale prezic menținerea ritmului sinusal după cardioversiunea externă a fibrilației atriale solitare cu debut recent: o imagistică miocardică Doppler color și un studiu ecocardiografic transtoracic și transesofagian. *Circulație.* 2005; 112:387-395.
38. Fraser AG, Payne N, Madler CF, Janosi RA, Petersen SE, Staughton T, et al. Fezabilitatea și reproductibilitatea măsurării Doppler tisulare off-line a funcției miocardice regionale în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamină. *Eur J Echocardiogr.* 2003; Coran, 43-53.
39. Marwick TH. Tehnici cantitative pentru ecocardiografia de stres: vis sau realitate? *Eur J Echocardiogr.* 2003; 3:171-176.
40. Penicka M, Bartunek J, Wijns W, et al. Imagistica Doppler tisulară prezice recuperarea funcției ventriculului stâng după recanalizarea unei artere coronare ocluzate. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:85-91.
41. D'Andrea A, Sperlongano S, Pacileo M, et al. Noi tehnologii cu ultrasunete pentru evaluarea și monitorizarea cardiopatiilor ischemice în reabilitarea cardiacă. *J Clin Med.* 2020;9:3131.
42. Gc VS, Alshurafa M, Sturges DL, Ting J, Gregory K, Goncalves ASO, et al. Analiza minimizării costurilor alături de un studiu pilot al evaluării precoce a disfuncției diastolice în sindroamele coronariene acute non-ST din departamentul de urgență (TEDDy-NSTEACS). *BMJ Open.* 2019; 9:E023920.
43. Biering-Sorensen T, Jensen JS, Pedersen S, Galatius S, Hoffmann S, Jensen MT, et al. Imagistica țesutului Doppler este un predictor independent al rezultatului la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; Coroanele 27:258-267.
44. Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, et al. Ghiduri ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boli cardiace valvulare. *Circulație.* 2006; 114:84-231.
45. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 Ghiduri ESC/EACTS pentru managementul bolii cardiace valvulare ale Societății Europene de Cardiologie și ale Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică. *Eur Heart J.* 2022; 43:561-632.
46. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Diferențe în gradientul vitezei miocardice măsurat de-a lungul ciclului cardiac la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, sportivi și pacienți cu hipertrofie ventriculară stângă din cauza hipertensiunii. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:760-768.
47. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Estimarea Doppler a presiunilor de umplere a ventriculului stâng la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. *Circulație.* 1999; 99:254-261.
48. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Diferențierea pericarditei constrictive de cardiomiopatia restrictivă: evaluarea vitezelor diastolice ale ventriculului stâng în axa longitudinală prin imagistica țesutului Doppler. *J Am Coll Cardiol.* 1996; Coroanele 27:108-114.
49. Rajagopaian N, Garcia MJ, Rodriguez L, et al. Compararea noilor metode ecocardiografice Doppler pentru a diferenția boala cardiacă pericardică constrictivă și cardiomiopatia restrictivă. *Am J Cardiol.* 2001; 87:86-94.

50. Derumeaux G, Douillet R, Redonnet M, Pouchet M, Hanat B, Fondard O, et al. Detectarea respingerii acute a transplantului de inimă prin imagistica color Doppler. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1998; 91:1255-1262.
51. Takenaka K, Kuwada Y, Sonoda M. Cardiomiopatii induse de antracilină evaluate prin sistemul de urmărire Doppler tisulară și imagistica ratei de deformare. *J Cardiol.* 2001; 37 Suppl 1:129-132.
52. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Caracterizarea ecocardiografică a cardiomiopatiei în ataxia lui Friedreich cu gradient de viteză miocardică derivate ecocardiografic Doppler tisular. *Circulație.* 2000; 102:1276-1282.
53. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Disfuncție ventriculară stângă subclinică la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat de tip II, legată de lipidele serice și hemoglobina glicată. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105:591-599.
54. Andersen NH, Hansen TK, Christiansen JS. Modificările în controlul glicemic sunt legate de funcția sistolică în diabetul zaharat de tip 1. *Scand Cardiovasc J.* 2007; 41:85-88.
55. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Tehnici ecocardiografice actuale și în evoluție pentru evaluarea cantitativă a mecanicii cardiace: declarație de consens ASE/EAE privind metodologia și indicațiile aprobate de Societatea Japoneză de Ecocardiografie. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24:277-313.
56. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Sawada S, et al. Imagistica vectorială a vitezei în măsurarea mecanicii răsucirii ventriculului stâng: comparație unidirecțională cap la cap între ecocardiografia de urmărire a petelor și imagistica vectorială a vitezei. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:1344-1352.
57. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Măsurarea neinvazivă a tulpinii miocardice prin ecocardiografie cu urmărirea petelor: validare împotriva sonomicrometriei și imagistică prin rezonanță magnetică etichetată. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:789-793.
58. Sengupta PP, Tadjik JA, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Mecanica răsucirii ventriculului stâng: principii și aplicare. *Imagistică cardiovasculară JACC.* 2008; 1:366-376.
59. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Cuantificarea ecocardiografică a funcției miocardice folosind imagistica deformării țesuturilor, un ghid pentru achiziția și analiza imaginilor folosind Doppler tisular și urmărirea petelor. *Ecografie cardiovasculară.* 2007;5:27.
60. Haugaa KH, Amlie JP, Berge KE, Leren TP, Smiseth OA, Edvardsen T. Diferențe transmurale în contracția miocardică în sindromul QT lung: consecințe mecanice ale disfuncției canalelor ionice. *Circulație.* 2010; 122:1355-1363.
61. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Amlie JP, et al. Dispersia mecanică evaluată prin tulpină miocardică la pacienții după infarct miocardic pentru predicția riscului de aritmie ventriculară. *Imagistică cardiovasculară JACC.* 2010; 3:247-256.
62. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Ecocardiografia tulpinii îmbunătățește predicția riscului de aritmii ventriculare după infarct miocardic. *Imagistică cardiovasculară JACC.* 2013; 6:841-850.
63. Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, Edvardsen T, Marwick TH. Predicția aritmiilor ventriculare cu dispersie mecanică a ventriculului stâng: o revizuire sistematică și o meta-analiză. *Imagistică cardiovasculară JACC.* 2020; 13:562-572.
64. Marwick TH. Consecvența imagisticii deformării miocardice între furnizori. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11:414-416.
65. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Răsucire ventriculară stângă păstrată și deformare circumferențială, dar deformare longitudinală și radială deprimată la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. *Eur Heart J.* 2008; 29:1283-1289.
66. Jang HS, Kim JH, Bae BS, Lee BD, Kim YH, Sohn DW, et al. Caracteristicile deformării și rotației miocardice la subiecții cu disfuncție diastolică fără insuficiență cardiacă diastolică. *Circ coreean J.* 2009; 39:532-537.
67. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Gnanadevan M, Ahmed I, Frenneaux M. Modelele de torsiune și tensiune ventriculară stângă în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție normală sunt similare cu modificările legate de vârstă. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:793-800.
68. Wang J, Khoury DS, Kurrelmeyer K, Torre-Amione G, Nagueh SF. Evaluarea relaxării ventriculului stâng prin rata de desfacere bazată pe diferiți algoritmi. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:1040-1046.
69. Argyle RA, Ray SG. Stresul și tensiunea: probleme duble sau instrument util? *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:716-722.

- 70.** Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Tulpina longitudinală 2D în repaus prezice prezența bolii coronariene principale stângi și a celor trei vase la pacienții fără anomalie regională a mișcării peretelui. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:695-701.
- 71.** Nucifora G, Schuijff JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJ, van Werkhoven JM, et al. Valoarea incrementală a disfuncției sistolice subclinice a ventriculului stâng subclinic pentru identificarea pacienților cu boală coronariană obstructivă. *Am Heart J.* 2010; 159:148-157.
- 72.** Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Chebion A, Dohmen PM, Osada N, et al. Analiza deformării bidimensionale a funcției miocardice globale și regionale pentru diferențierea hipertrofiei ventriculare stângi patologice și fiziologice: un studiu la sportivi și la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. *Int J Cardiovasc Imagistică.* 2011; 27:91-100.
- 73.** Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Evaluarea în timp real a tensiunii sistolice longitudinale de vârf (măsurarea urmăririi petelor) în ventriculii stângi și dreapți ai sportivilor. *Ecografie cardiovasc.* 2009;7:17.
- 74.** George K, Shave R, Oxborough D, Seisidis N, Woolf-May K, Tan LB. Mișcarea segmentului peretelui ventricular stâng după exercițiul de ultra-anduranță la om evaluată prin urmărirea petelor miocardice. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:238-243.
- 75.** Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Rezultatele studiului Predictors of Response to CRT (PROSPECT). *Circulație.* 2008; 117:2608-2616.
- 76.** Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Kim HJ, et al. Deformarea longitudinală și torsiunea evaluate prin urmărirea bidimensională a petelor se corelează cu nivelul seric al inhibitorului tisular al metaloproteinazei matricei-1, un marker al fibrozei miocardice, la pacienții cu hipertensiune arterială. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21:907-911.
- 77.** Carasso S, Yang H, Woo A, Rouf R, Kiss A, Vinereanu D, et al. Mecanica miocardică sistolică în cardiomiopatia hipertrofică: concepte noi și implicații pentru starea clinică. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21:675-683.
- 78.** Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Asocierea dintre funcția ventriculară regională și fibroza miocardică în cardiomiopatia hipertrofică evaluată prin ecocardiografie de urmărire a petelor și imagistică prin rezonanță magnetică de hiperîmbunătățire întârziată. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21:1299-1305.
- 79.** Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, Korinek J, Narisu N, Vannan MA, et al. Modelele disparate ale mecanicii ventriculului stâng diferențiază pericardita constrictivă de cardiomiopatia restrictivă. *Imagistică cardiovasc JACC.* 2008; 1:29-38.
- 80.** Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, Drăgulescu SI. Un nou indice care combină parametrii Doppler ai țesutului diastolic și sistolic pentru evaluarea non-invazivă a presiunii diastolice finale a ventriculului stâng. *Int J Cardiol.* 2009; 136:120-129.
- 81.** Mornos C, Petrescu L, Ionac A, Cozma D. Valoarea prognostică a unui nou parametru Doppler tisular la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Int J Cardiovasc Imagistică.* 2014; 30:47-55.
- 82.** Tiryakioglu SK, Ozkan H, Ari H, Yalin K, Coskun S, Tiryakioglu O. Evaluarea utilității raportului septal E/(E'×S') și a indicelui Doppler tisular în prezicerea remodelării ventricularului stâng după infarct miocardic acut. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4954731.
- 83.** Golukhova EZ, Bulaeva NI, Mrikaev DV, Alexandrova SA, Berdibekov BS. Valoarea prognostică a deformării longitudinale globale a ventriculului stâng și a dispersiei mecanice prin ecocardiografie de urmărire a petelor la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică: o revizuire sistematică și o meta-analiză. *Russ J Cardiol.* 2022;27:5034.
- 84.** Ionac I, Lazăr MA, Brie DM, Erimescu C, Vina R, Mornos C. Valoarea prognostică incrementală a raportului E/(e'×s') în sindromul coronarian acut crescut non-segment ST. *Diagnosticare.* 2021;11:1337.
- 85.** Matsuura H, Zamada A, Sugimoto K, Hatakeyama K, Maeda M, Murakami T, et al. Implicația clinică a LAVI asupra raportului A' la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Inima Asia.* 2018; 10:E011038.
- 86.** Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Volumul atrial stâng: un predictor puternic al supraviețuirii după infarct miocardic acut. *Circulație.* 2003; 107:2207-2212.
- 87.** Liu C, Jiang SQ, Li J, Chen W, Yan SL, Zhang Y, et al. Potențialul prognostic al tulpinii longitudinale globale specifice stratului la pacienții cu sindrom coronarian acut crescut non-segment ST și fracție de ejeție ventriculară stângă păstrată. *Int J Cardiovasc Imagistică.* 2021; 37:1301-1309.
- 88.** Smiseth OA. Evaluarea funcției diastolice ventriculare stângi: stadiul actual după 35 de ani cu evaluarea Doppler. *J Echocardiogr.* 2018; 16:55-64.
- 89.** Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Imagistica Doppler tisulară, un nou prognosticator pentru bolile cardiovasculare. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1903-1914.

- 90.** Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK. Estimarea neinvazivă a presiunii de umplere a ventriculului stâng de către E/e' este un predictor puternic al supraviețuirii după infarct miocardic acut. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:360-367.
- 91.** Sunderji I, Singh V, Fraser AG. Când nu funcționează indicele E/e'? Capcanele simplificării excesive a funcției diastolice. *Ecocardiografie.* 2020; 37:1897–1907.
- 92.** Westholm C, Johnson J, Sahlen A, Winter R, Jernberg T. Viteza sistolică maximă folosind imagistica Doppler tisulară cu coduri de culori, un predictor puternic și independent al rezultatului la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Ecografie cardiovasculară.* 2013;11:9.
- 93.** Lee CH, Lee WC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. Propeptida N-terminală a procologenului de tip III la pacienții cu sindrom coronarian acut: o legătură între presiunea diastolică finală a ventriculului stâng și evenimentele cardiovasculare. *PLoS One.* 2015; 10:E114097.
- 94.** Papadimitriou L, Moore CK, Butler J, Long RC. Limitările managementului insuficienței cardiace bazat pe simptome. *Card Fail Rev.* 2019; 5:74-77.
- 95.** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Boehm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, et al. 2023 Actualizare concentrată a ghidurilor ESC 2021 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice. *Eur Heart J.* 2023; 44:3627-3639.
- 96.** Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'Connor C, Adams KF Jr, Dupree CS, Waugh RA, Bensimhon D, Christenson RH, Sherwood A. Valoarea prognostică independentă a ecocardiografiei și a peptidei natriuretice de tip pro-B N-terminală la pacienții cu insuficiență cardiacă. *Am Heart J.* 2008; 156:1191-1195.
- 97.** Ionac I, Lazar MA, Hoinoiu T, Crisan S, Pescariu SA, Dima CN, Luca CT, Mornos C. Aruncarea de lumină asupra insuficienței cardiace timpurii: dezvăluirea potențialului prognostic al indicelui E/(e'×s'). *Diagnosticare.* 2024;14:409.
- 98.** Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Evaluarea ecocardiografică a dimensiunii și funcției atriale stângi: înțelegere actuală, corelații fiziopatologice și implicații prognostice. *Am Heart J.* 2008; 156:1056-1064.
- 99.** Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Majumdar S, Senior R. Valoarea independentă a indicelui volumului atrial stâng pentru predicția mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă suspectată trimiși din comunitate. *Inimă.* 2009; 95:1172-1178.
- 100.** Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Utilitatea diagnostică și implicația prognostică a raportului mitral E/e' la pacienții cu insuficiență cardiacă și regurgitare mitrală secundară severă. *Am J Cardiol.* 2007; 100:860-865.
- 101.** Iwanashi N, Kimura K, Kosuge M, Tsukahara K, Hibi K, Ebina T, Saito M, Umemura S. E/e' la două săptămâni de la debut este un predictor puternic al decesului cardiac și al insuficienței cardiace la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST pentru prima dată. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25:1290-1298.
- 102.** Shin HW, Kim H, Son J, Shim CY, Park S, Park SW, et al. Imagistica Doppler tisulară ca marker de prognostic pentru evenimente cardiovasculare în insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată și fibrilație atrială. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:755-761.
- 103.** Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Acuratețea diagnostică a indicelui Doppler tisular E/e' pentru evaluarea presiunii de umplere a ventriculului stâng și a disfuncției diastolice/insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată: o revizuire sistematică și o meta-analiză. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5:E002530.
- 104.** Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Tendințele populației în ceea ce privește incidența și rezultatele infarctului miocardic acut. *N Engl J Med.* 2010; 362:2155-2165.
- 105.** D'Andrea A, Cocchia R, Caso P, Riegler L, Scarafie R, Salerno G, et al. Tensiunea longitudinală globală prin ecocardiografie prezice riscul pe termen lung de remodelare ventriculară stângă după angioplastia coronariană la pacienții cu infarct miocardic recent fără supradenivelare ST. *Int J Cardiol.* 2011; 153:185-191.
- 106.** Ionac I, Lazar MA, Sosdean R, Vacarescu C, Simonescu M, Luca CT, Mornos C. Luând în considerare atât GLS, cât și MD pentru o valoare prognostică în sindromul arterial coronarian acut crescut non-segment ST. *Diagnosticare.* 2023;13:745.
- 107.** Brezinov OP, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Valoarea prognostică a fracției de ejeție la pacienții internați cu sindrom coronarian acut: un studiu din lumea reală. *Medicină (Baltimore).* 2017; 96:E6226.
- 108.** Joseph J, Claggett BC, Anand IS, Liu L, Desai AS, Lewis EF, et al. Durata QRS este un predictor al rezultatelor adverse în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. *Insuficiență cardiacă JACC.* 2016; 4:477-486.
- 109.** Donal E, Lund LH, Oger E, Hage C, Persson H, Reynaud A, et al. Noi predictorii ecocardiografici ai rezultatului clinic la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă și o fracție de ejeție ventriculară

stângă păstrată: o subanaliză a studiului Ka (Karolinska) Ren (Rennes). Eur J Eșec cardiac. 2015; 17:680-688.

110. Ersboll M, Valeur N, Andersen MJ, Mogensen UM, Vinther M, Svendsen JH, Møller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Sogaard P, Kober L. Analiza deformării ecocardiografice timpurii pentru predicția morții cardiace subite și a aritmiilor care pun viața în pericol după infarct miocardic. Imagistică cardiovasculară JACC. 2013; 6:851-860.

Advanced echocardiography in risk stratification of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction

PART I

Chapter I - Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death globally, accounting for roughly one-third of all fatalities (1). Among CVD, coronary artery disease (CAD) frequently leads to ischemic heart failure (HF), substantially worsening prognosis (2). The prevalence of HF is approximately 1–2% in adults, rising with age (3). Both systolic and diastolic dysfunction can culminate in HF, and their early detection remains pivotal for improving outcomes (4,5).

Echocardiography stands out as an essential, non-invasive tool for assessing cardiac function (6). Initially, Doppler ultrasound focused on blood flow velocities, but advances in technology allowed adaptation to measure myocardial tissue velocities and deformation (6,7). Two key modern echocardiographic techniques, Tissue Doppler Imaging (TDI) and Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography (2D STE), have enabled more sensitive detection of myocardial dysfunction (8). Furthermore, three-dimensional approaches are emerging, offering enhanced spatial resolution (6).

This doctoral thesis analyzes TDI and 2D STE in ischemic heart disease, particularly focusing on non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) and early-stage HF. Additionally, it introduces and investigates two new echocardiographic indices: $E/(e' \times s')$, a ratio which combines diastolic (E/e') and systolic (s') tissue velocities, and Global Longitudinal Strain/Mechanical Dispersion (GLS/MD), a 2D STE-derived ratio reflecting both infarct size (via GLS) and heterogeneity in contraction timing (MD).

These indices' clinical and prognostic roles, specifically regarding cardiac events (death, readmission, re-infarction, and arrhythmias), are central to this thesis.

Chapter II - Tissue Doppler Imaging

1. Myocardial movement and deformation

Myocardial fibers undergo both displacement (movement) and deformation (strain). Deformation refers to the percentage change in myocardial length under force, denoted as strain (7). Since subendocardial fibers are longitudinally oriented and typically affected first in ischemic or hypertrophic processes, TDI-derived longitudinal parameters can detect subtle dysfunction early (6,8).

2. Principles and methods

TDI alters standard Doppler settings to measure low-velocity, high-amplitude signals from the myocardium (6,9). Main TDI approaches include:

- **Pulsed TDI:** A small sample volume is placed at specific annular or myocardial regions, measuring velocities (e.g., s' , e' , a') over multiple cardiac cycles (7,10).
- **Color TDI:** Provides a two-dimensional map of average tissue velocities superimposed on standard 2D images, allowing simultaneous evaluation of multiple segments (6,11).
- **TDI-Derived Strain and Strain Rate:** Measure regional deformation (strain) and deformation rate (strain rate), relatively less influenced by the global cardiac translation (9,10,12).

3. Normal Values

Longitudinal velocities are higher basally and typically diminish toward the apex, and are lower at the septal wall compared to the lateral (13-15). Systolic velocities (s') of ≥ 5.4 cm/s at the mitral annulus usually indicate normal ejection fraction (EF) (16). Early diastolic velocity (e') > 8 cm/s often suggests normal diastolic function, whereas $E/e' > 15$ commonly indicates elevated left ventricular (LV) filling pressures (17).

Chapter III – Applicability of Tissue Doppler Echocardiography in Cardiology

1. Left ventricular systolic function evaluation

Systolic annular velocity (s') strongly correlates with EF and dP/dt (16,18). Even in preserved EF, decreased s' detects early subendocardial dysfunction in hypertensive or ischemic disease (19,20). A low s' is linked with worse clinical outcomes and higher mortality (21,22).

2. Left ventricular diastolic function evaluation

Early diastolic mitral annulus velocity (e') helps gauge left ventricular (LV) relaxation and filling pressures (23). The E/e' ratio remains a well-established marker of raised LV end-diastolic pressure and poor prognosis (17,24).

3. Right ventricular function evaluation

Tricuspid annular $s' < 9$ cm/s usually implies right ventricular (RV) dysfunction (25–27). TDI can evaluate right-sided pressures (e.g., E/e' at the tricuspid annulus to estimate right atrium pressure) (28).

4. Atrial function evaluation

TDI of the atria can characterize reservoir, conduit, and contractile functions, although routine clinical usage is less common (29–37).

5. Applicability of tissue Doppler imaging in ischemic heart disease

TDI detects reduced longitudinal velocities, delays in contraction (post-systolic shortening), and can be combined with stress echocardiography for identifying ischemia (38,39,40). E/e' predicts adverse outcomes in myocardial infarction, while s' velocity offers incremental prognostic information (41–43).

6. Expanding clinical applicability of tissue Doppler imaging

TDI can be useful in early detection of subclinical dysfunction in valvular heart disease, cardiomyopathies, systemic conditions (e.g., diabetes mellitus), and other settings (44–54).

Chapter IV – 2D Speckle Tracking Echocardiography

1. Principles and Methods

Speckle Tracking uses specialized software to track unique “speckles” within the myocardial wall on standard 2D gray-scale images (6,55). This method is angle-independent, allowing the assessment of longitudinal, radial, and circumferential strain from apical and parasternal short-axis views (56–57).

The Global Longitudinal Strain (GLS) is the average peak longitudinal strain across all LV segments. Often more sensitive than EF in detecting subtle dysfunction (57,58,59).

The Mechanical Dispersion (MD) reflects heterogeneity in segmental timing to peak strain (60). Prolonged MD is associated with arrhythmic risk in ischemic and non-ischemic cardiomyopathies (61–63).

- **2D strain color imaging** : This technique analyzes dynamic 2D greyscale images to generate color-coded strain images, reflecting myocardial deformation during the cardiac cycle. A uniform color pattern indicates normal contraction, making it primarily a qualitative assessment method.
- **Longitudinal, radial, circumferential regional strain curves**: Speckle tracking enables the analysis of myocardial deformation in three directions —longitudinal, radial, and circumferential — without angle dependency. Longitudinal strain appears as a negative wave during systole, radial strain as a positive wave due to wall thickening, and circumferential strain as a negative wave reflecting LV diameter reduction (6).
- **Bull's eye**: The final results are summarized in a “bull's eye” diagram, which displays strain and other parameters for all LV segments. The software also calculates global averages for key measures, providing an overall assessment of myocardial function (6).

2. Normal values

The literature extensively covers myocardial deformation analysis in both healthy and diseased individuals, but variations in echocardiographic systems and software algorithms hinder standardization (55). Differences in GLS values, ranging from -2.3% to 3.7% depending on the software used, highlight the challenge of establishing universal reference values (64).

Chapter V – Applicability of 2D Speckle Tracking Echocardiography in Cardiology

1. Left ventricular systolic deformation evaluation

STE provides a comprehensive analysis of the LV deformation by integrating strain data across multiple directions, emphasizing the importance of understanding myocardial architecture. Longitudinal strain is particularly useful for detecting early myocardial dysfunction (58) while circumferential strain and LV twist are affected in more advanced disease states (65,66). Although STE effectively quantifies rotation, its variability remains a challenge compared to the more reliable longitudinal strain measurements (58).

2. Left ventricular diastolic deformation evaluation

Assessment of torsion and untwist rate can complement conventional diastolic parameters; however, these measures are less routinely used (67,68).

3. Applicability of 2D speckle tracking echocardiography in ischemic heart disease

Speckle tracking often outperforms TDI and EF in diagnosing subtle ischemia or delineating transmural vs. non-transmural infarction (69). GLS < -17% to -18% robustly predicts significant coronary disease or infarct burden (70,71).

4. Expanding clinical applicability of 2D speckle tracking echocardiography

Differentiation of physiologic (e.g., athletic) from pathologic hypertrophy relies on distinct strain patterns (72–78). Restrictive cardiomyopathies and infiltrative diseases often show preserved circumferential and radial strain but severely reduced longitudinal strain (79).

PART II

Chapter I – Introduction

Cardiovascular diseases, particularly heart failure, are the leading cause of death in the country, with HF accounting for nearly 50% of cases (1). ACS, especially NSTEMI-ACS, is a significant contributor to cardiovascular morbidity and mortality, requiring early risk stratification and intervention. Echocardiographic techniques like TDI and 2D-STE have improved the diagnosis and management of ischemic heart disease, with the $E/(e' \times s')$ index and measures like GLS and MD providing valuable insights into myocardial function, prognosis, and treatment outcomes (80,81). This research, conducted at the Timisoara Institute of Cardiovascular Diseases, highlights the potential of these advanced tools in enhancing patient care and outcomes.

Chapter II – Objectives

This thesis aims to evaluate the accuracy and prognostic value of novel echocardiographic parameters derived from TDI, particularly the $E/(e' \times s')$ ratio, in assessing LV function in HF and ischemic heart disease.

This ratio integrates diastolic (E/e') and systolic (s') components to yield a single index reflective of LV filling pressures and longitudinal function (80). As prior evidence suggests, it predicts LV end-diastolic pressure and HF outcomes better than E/e' alone (80,81) and it is associated with post-infarction remodeling in anterior myocardial infarction (82).

The study will explore the relationship between this ratio and cardiac outcomes in patients with NSTEMI-ACS and early-stage HF, focusing on its predictive ability for long-term cardiac events in NYHA class I and II patients over a three-month follow-up.

Additionally, the research will assess the GLS/MD ratio in predicting cardiac events in NSTEMI-ACS patients, specifically post-percutaneous coronary intervention, to enhance management and monitoring strategies. This ratio combines Global Longitudinal Strain (GLS), reflecting overall systolic performance or infarct extent, and Mechanical Dispersion (MD), a known predictor of arrhythmic risk (60,61,218,83). The hypothesis is that the GLS/MD ratio might refine risk stratification in ischemic populations, especially in NSTEMI-ACS patients.

The investigation is based on data from patients at the Cardiology Department of the Institute of Cardiovascular Diseases in Timisoara, Romania.

CHAPTER III

The Incremental Prognostic Value of $E/(e' \times s')$ Ratio in patients with Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome

Introduction

Patients with NSTEMI-ACS have varying risks for future cardiac events, and risk stratification is crucial for identifying those who may benefit from aggressive treatment and reducing readmissions. The extent of myocardial damage and LV remodeling significantly impact outcomes, with TDI providing valuable data in predicting adverse events. Parameters like the $E/(e' \times s')$ ratio, which combines diastolic and systolic markers, effectively assess LV function and improve prognostic predictions in patients with HF and ischemic heart disease, including those with acute myocardial infarction (80-82).

Objective

This study aims to investigate the prognostic significance of the $E/(e' \times s')$ ratio in patients with NSTEMI-ACS and assess how changes in this index during follow-up may influence cardiac outcomes (84).

Materials and methods

1. Study population

Between November 2017 and January 2019, 2,758 patients were admitted to the Cardiology Department at the Timisoara Institute of Cardiovascular Diseases for PCI, with 439 consecutive patients with NSTEMI-ACS undergoing successful PCI and being included in a clinical registry. After applying exclusion criteria, 307 patients remained in the study cohort, and the study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki, with approval from the Institutional Ethics Committee and informed consent obtained from all participants (84).

2. Clinical variables

The following clinical variables were included in the prognostic model: age, sex, mean arterial pressure, heart rate, BMI, peak hs-cTnI and NT-proBNP levels, and major therapeutic drug prescriptions. Five cardiovascular risk factors were defined: hypertension, family history of CVD, smoking, type 2 diabetes mellitus, and hypercholesterolemia (84).

3. Echocardiography

Echocardiography was performed after PCI and after discharge using a Vivid 9 system. LA volume, LAVI, and LVEF were measured according to guidelines, with LVEF calculated using the modified Simpson's method. Mitral regurgitation was assessed by measuring the regurgitant orifice area and volume. Transmitral flow patterns were recorded using pulsed Doppler, with peak early (E) and late (A) velocities measured over five cycles. SPAP was estimated from tricuspid regurgitation velocity.

For TDI, velocities for e' and s' were recorded at the lateral and septal mitral annulus. The E/e' and $E/(e' \times s')$ ratios were calculated. Follow-up occurred six weeks post-discharge, with worsening of the $E/(e' \times s')$ ratio defined as an increase from discharge. Inter- and intra-observer variability were assessed by re-evaluating 30 patients.

4. Clinical outcomes

Patients were followed for 24 months, with outcomes including cardiac death, HF-related hospital readmission, or re-infarction. Follow-up data were obtained from medical records or through patient/family contact by phone (84).

5. Statistical analysis

Data were analyzed using t-tests, Mann-Whitney U tests, chi-square tests, and ROC curves. Cox regression models assessed outcomes, and Kaplan-Meier analysis estimated survival. Intra- and inter-observer variability were evaluated with Bland-Altman and ICCs. Statistical analysis was performed using STATA (version MP 12.0) (84).

Results

Between November 2017 and January 2019, 307 NSTEMI-ACS patients who underwent successful PCI were enrolled. The mean age was 61 ± 12 years, and 70.7% were male. Over a median follow-up of 25.4 ± 3 months, 34.5% experienced cardiac events, including 7.16% cardiac deaths, 23.4% HF-related rehospitalizations, and 5.5% non-fatal MIs. No patients were lost to follow-up (84).

1. Patients' characteristics

Patients with cardiac events had higher BMI, NT-proBNP, hs-cTnI, and worse echocardiographic parameters, including a higher $E/(e' \times s')$ ratio (2.22 ± 1.03 vs. 1.61 ± 1.12 , $p < 0.001$). No differences were found in age, gender, CAD history, or cardiovascular risk factors (84).

2. ROC curves to predict cardiac events

The $E/(e' \times s')$ index had the highest predictive accuracy for cardiac events (AUC = 0.769, $p < 0.001$), outperforming s' velocity (AUC = 0.724, $p = 0.009$) and E/e' (AUC = 0.673, $p = 0.003$). The optimal $E/(e' \times s')$ cut-off at discharge was 1.63 (74% sensitivity, 67% specificity) (84).

3. Predictors of outcome

Only the $E/(e' \times s')$ index independently predicted cardiac events (HR = 2.621, $p = 0.007$) in multivariate analysis, remaining significant across all models. No echocardiographic parameter predicted cardiac death (84).

4. Incremental prognostic yield of $E/(e' \times s')$ determined before hospital discharge to predict composite outcome

The $E/(e' \times s')$ index improved predictive accuracy over s' velocity ($p = 0.027$) and significantly enhanced all models ($p < 0.05$), with no further gains from other parameters (84).

5. Worsening of $E/(e' \times s')$ ratio during follow-up

Six weeks post-discharge, 45.6% of patients showed worsening $E/(e' \times s')$, including 20.5% with an initial ratio >1.63 . This worsening was linked to lower event-free survival ($p = 0.001$), with the worst outcomes in those with an initial ratio >1.63 and further deterioration (84).

6. Reproducibility

In 30 ischemic heart disease patients, the $E/(e' \times s')$ ratio, E/e' ratio, and s' velocity showed high intra- and inter-observer reliability (ICC: 0.89–0.93) (84).

Discussion

This study is the first to demonstrate that the $E/(e' \times s')$ ratio provides superior prognostic value in predicting adverse cardiac events, including death, hospital readmission, and reinfarction, in NSTEMI-ACS patients post-PCI, with worsening of the ratio at six weeks associated with the worst outcomes.

The prognosis for NSTEMI-ACS patients is linked to myocardial damage and LV filling pressures, with LA size, LV volume indices, and LVEF being key predictors (85,86). However, these parameters were not retained in our multivariate analysis, possibly due to their sensitivity to factors like volume status and LA pressure, suggesting TDI parameters provide a more accurate prognosis. LVEF assessment may also miss regional myocardial function due to loading conditions (87).

Wang et al. found that in a diverse group of cardiac patients, both e' and the E/e' ratio provided better diagnostic information than the wall motion score index and LVEF (21). An elevated E/e' ratio, reflecting high transmitral gradient and low e' wave, indicates increased LV diastolic pressure and elevated LA pressure (88). The E/e' ratio is a strong predictor of adverse cardiac events post-myocardial infarction (89) and correlates well with LA pressure (90). Although TDI analysis offers potential cost savings for NSTEMI-ACS patients (42), relying solely on E/e' may miss LV diastolic dysfunction (91). Reduced e' and s' velocities in ischemia are linked to worse outcomes, with s' velocity being a stronger predictor than LVEF in ACS (92). Longitudinal dysfunction and enhanced velocity assessment could improve risk stratification and management in ischemic heart disease (41).

We introduced the $E/(e' \times s')$ index, combining diastolic (E/e') and systolic (s') function, as a robust predictor of adverse outcomes in cardiac patients. It effectively assesses LV filling pressures and enhances outcome predictions in heart failure (80, 81), aligning with studies showing increased ventricular remodelling in ACS patients with elevated LV filling pressures (93).

$E/(e' \times s')$ values post-acute MI predict LV remodeling (82). Our study found that this ratio, measured before discharge, better predicted adverse cardiac events and hospital readmission in NSTEMI-ACS compared to other echocardiographic parameters.

Our study showed that the $E/(e' \times s')$ ratio outperformed NT-proBNP and hs-cTnI in risk stratification for NSTEMI-ACS patients, despite elevated levels of NT-proBNP and troponin being linked to poorer outcomes in ischemic events.

Limits

This study has several limitations, including a small sample size and the use of standard echocardiographic techniques, which may limit sensitivity compared to advanced methods. We also focused on two mitral annulus sites and excluded others, limiting regional insights. Additionally, the study was conducted at a tertiary center, which may affect the generalizability of our findings (84).

Conclusion

In summary, our findings suggest that the $E/(e' \times s')$ ratio is a significant independent prognostic indicator for cardiac events in NSTEMI-ACS patients post-PCI. It provided enhanced prognostic value when combined with other predictors, with patients showing an initial ratio above 1.63 and deterioration after six weeks having the poorest prognosis. This highlights the potential of the $E/(e' \times s')$ ratio in identifying high-risk patients and guiding clinical decision-making (84).

Chapter IV

Prognostic Potential of $E/(e' \times s')$ in Early Heart Failure

Introduction

HF has a prognosis similar to severe diseases like chronic kidney disease and cancer, with high mortality rates regardless of symptom severity or LVEF (2,94). Even patients with preserved LVEF and elevated LA pressure face increased risks of death and rehospitalization (4,5). Early-stage HF patients also experience significant morbidity and mortality (94,95). Comprehensive echocardiographic evaluations, including the E/e' ratio, are crucial for assessing LV function and guiding treatment (96). The $E/(e' \times s')$ ratio, which combines diastolic and systolic function, is a strong predictor of HF outcomes (80,81).

Objective

Our study aimed to evaluate the predictive value of the $E/(e' \times s')$ ratio for long-term cardiac events in early-stage HF patients (NYHA class I and II) during a three-month follow-up at the Institute of Cardiovascular Diseases in Timisoara, Romania (97).

Materialis and methods

1. Study population

We conducted a prospective analysis of 500 HF patients in sinus rhythm, selecting 212 after applying exclusion criteria, with approval from the ethics committee and adherence to the Declaration of Helsinki (97).

2. Clinical variables

The prognostic model included clinical characteristics at admission, such as age, sex, BMI, heart rate, mean arterial pressure, HF cause, NYHA class, NT-proBNP levels, and prescribed HF medications (97).

3. Echocardiography

Echocardiography was performed within 24 hours of admission using Vivid 9 equipment. LA volume, LVEF, and mitral regurgitation were measured, along with transmitral flow (E and A velocities). TDI was used to measure e' and s' velocities, calculating the E/e' and $E/(e' \times s')$ ratios. Patients were divided into two groups based on the $E/(e' \times s')$ ratio: Group I (≤ 1.6) and Group II (> 1.6). Follow-up was conducted 3 months later, with worsening defined by an increase in the ratio. Intra- and inter-observer variability were assessed with duplicate measurements (97).

4. Clinical outcomes

A major event was defined as cardiac death or hospital admission for worsening HF, with follow-up data collected through medical records and phone interviews (97).

5. Statistical analysis

Data were analyzed using t-tests, chi-square tests, and Cox models. Kaplan-Meier analysis assessed survival, and non-cardiac deaths were censored. Intra- and inter-observer variability were calculated with CV and ICC, using SPSS version 26.0 (97).

Results

The study included 212 patients with HF (NYHA class I/II, mean age 61 ± 11.4 years, 64 women), all in sinus rhythm. The average LVEF was $46 \pm 14.3\%$. Causes of HF were CAD (148 patients), non-ischemic cardiomyopathy (34 patients), and systemic hypertension (30 patients) (97).

1. Patients' characteristics

Group II had significantly higher SPAP, NT-proBNP levels, and larger LA and LV dimensions. They also exhibited elevated E wave velocity, E/A ratio, and E/e' ratio, while showing reduced E -deceleration time, LVEF, e' velocity, and s' velocity. No significant differences were found between the groups in terms of age, sex, heart rate, BMI, NYHA class, RV function, ROA, or GMI (97).

2. Kaplan-Meier curves to predict cardiac events

46.7% experienced a major cardiac event. NYHA class alone did not significantly discriminate risk ($p=0.42$) (97).

3. Predictors of outcome

Univariate Cox regression analysis identified several predictive variables for cardiac events ($p < 0.05$), including LA volume, SPAP, E , E/A ratio, E/e' ratio, s' , and the $E/(e' \times s')$ ratio, along with NT-proBNP levels. However, variables like age, sex, heart rate, blood pressure, NYHA class, HF etiology, treatments, LAVI, LVEF, and others did not show significant correlations. Multivariate analysis revealed that the $E/(e' \times s')$ ratio prior to discharge was the strongest independent predictor of cardiac events, with a HR of 1.55 (95% CI: 1.100–1.202, $p = 0.012$) (97).

4. Worsening of $E/(e' \times s')$ ratio during follow-up

Of the 212 patients, 92 (43.3%) had a worsening of the $E/(e' \times s')$ ratio after three months. Worsening was linked to a lower cardiac event-free survival, with those initially having a ratio > 1.6 having a survival rate of 25% compared to 33.3% for those with a ratio ≤ 1.6 (log-rank, $p = 0.001$). Patients with worsening ratios had the highest rates of cardiac events, rehospitalizations, and death. Cardiac deaths occurred in 52 patients (24.5%), while non-cardiac death rates were similar between groups ($p = 0.72$) (97).

5. Reproducibility

The intra-observer ICC for E/e' , s' , and $E/(e' \times s')$ were 0.94, 0.95, and 0.93, respectively. The inter-observer ICC were 0.91, 0.92, and 0.90 (97).

Discussion

This study found that an $E/(e' \times s')$ ratio > 1.6 predicts future cardiac events in HF patients with NYHA class I or II, outperforming other measures like NYHA class, CAD status, and NT-proBNP. Its predictive value increases when assessed after three months.

Previous studies have highlighted the prognostic value of LVEF, LA size, and LV volume indices in HF outcomes (22,98,99). However, in our multivariate analysis, variables like SPAP, LA volume, E wave velocity, and the E/A ratio were not retained, suggesting that TDI parameters may be less influenced by factors such as age, LA pressure, volume status, and myocardial relaxation.

Several studies have identified e' velocity and the E/e' ratio as strong predictors of adverse events post-myocardial infarction, but recent findings suggest that the E/e' ratio alone may not detect LV diastolic dysfunction in patients with LV dysfunction (4,24,91,100-102). Additionally, the E/e' ratio's accuracy in assessing LV filling pressure in patients with preserved LVEF, such as those in NYHA class I or II, remains uncertain (103), potentially due to the similar preload sensitivity of E and e' , causing minimal changes in their ratio (91).

Diastolic dysfunction, often alongside systolic impairment, is crucial in HF. TDI, assessing both e' and s' velocities, offers a modern, more effective prognostic tool. Our study shows that the $E/(e' \times s')$ ratio, combining both systolic and diastolic functions, provides better prognosis prediction than individual parameters. The $E/(e' \times s')$ index outperforms s' alone, especially in patients with preserved LVEF (81).

In our study, the $E/(e' \times s')$ ratio, especially with its changes over three months, was the strongest predictor of cardiac events, worsening HF, and cardiac death in patients with HF NYHA class I or II. Despite a high prevalence of CAD in the study group, which is known to contribute to LV remodeling and prognosis, CAD was not a significant predictor of cardiac events in our cohort. Previous studies have shown the predictive value of e' and s' in ischemic HF (43,82), but our findings suggest that the $E/(e' \times s')$ index may provide a more robust evaluation in this context.

Our study found that while NT-proBNP levels correlate with prognosis in HF, the $E/(e' \times s')$ ratio is a more accurate predictor of outcomes, consistent with findings by Lim et al. (2,96).

Limits

This study has limitations, including a small sample size, subjective NYHA classification, reliance on standard echocardiography instead of advanced imaging, and focusing on TDI at only two mitral annulus sites. Additionally, it was conducted in a tertiary invasive center, limiting broader applicability (97).

Conclusions

The TDI-derived $E/(e' \times s')$ index is a strong independent predictor of long-term cardiac outcomes in HF patients (NYHA class I/II, sinus rhythm), with an $E/(e' \times s')$ ratio > 1.6 , particularly when worsening over three months, identifying high-risk individuals for adverse events (97).

Chapter V

Considering Both GLS and MD for Prognostic Value in NSTEMI-ACS

Introduction

NSTEMI-ACS carries a worse prognosis than STEMI, making risk stratification crucial for guiding treatment and reducing readmissions (104). LV remodeling often precedes HF, with TDI and 2D STE playing vital roles in prognosis. The E/e' ratio is a strong predictor of adverse outcomes (42,43), and s' helps assess ischemic damage (105). 2D STE, which measures GLS and MD, offers greater accuracy over Doppler and is a powerful tool for predicting LV remodeling, arrhythmias, and poor outcomes (105). Despite promising results, more research is needed, particularly in NSTEMI-ACS patients (105).

Objective

The study aims to assess the GLS/MD ratio as a predictor of cardiac events in NSTE-ACS patients and its potential for post-PCI management and monitoring (106).

Materials and methods

1. Study Population

Between January 2018 and May 2019, 402 consecutive NSTE-ACS patients who underwent successful PCI in sinus rhythm were studied, with a final cohort of 310 after excluding those with inadequate echocardiographic images or specific comorbidities, and the study was approved by the Institutional Ethics Committee (106).

2. Clinical variables

The predictive model for this study included clinical characteristics such as age, sex, mean arterial pressure, heart rate, BMI, peak hs-cTnI, and NT-proBNP levels, along with treatment data, and five key cardiovascular risk factors: hypertension, CVD heredity, smoking, type 2 diabetes, and hypercholesterolemia (106).

3. Echocardiography 2D STE

Following PCI, echocardiography was performed before hospital discharge using the Vivid 9 system, including measurements of LA volume, LAVI, LVEF, ROA, and regurgitant volume of mitral regurgitation. Doppler measurements of transmitral flow (E and A velocities) and SPAP were taken, and TDI was used to measure peak e' and s' velocities. 2D echocardiographic images were analyzed for GLS and MD, with the GLS/MD ratio calculated. Four to six weeks later, measurements were repeated, and inter- and intra-observer variability were assessed in a sample of 35 patients to ensure measurement consistency (106).

4. Clinical outcomes

Patients were monitored for 24 months for outcomes like cardiac mortality, arrhythmias, HF readmission, and reinfarction, with follow-up data gathered via medical records or contact with patients or their relatives (106).

5. Statistical analysis

Continuous variables were presented as means with SD, categorical variables as proportions. Unpaired t-tests, Mann-Whitney U tests, χ^2 or Fisher's exact tests were used for comparisons. Cox regression and Kaplan-Meier analysis assessed predictive factors and event-free survival. Intra- and inter-observer variability were measured using ICCs. Statistical analysis was done with SPSS (Version 21.0) (106).

Results

This study included 310 NSTE-ACS patients who underwent successful PCI. Over a mean follow-up of 34.7 ± 8 months, 35.16% experienced cardiac events, including 6 deaths, 103 readmissions (28 with non-fatal ischemia and 75 for HF), and 29 cardiac deaths (106).

1. Patients' characteristics

Patients with cardiac events had higher NT-proBNP, SPAP, E-wave, E/A ratio, E/e' ratio, GLS, and GLS/MD ratio, along with larger LA dimensions and longer MD, while showing lower LVEF, A-wave, e', and s' velocities. No significant differences were found in other factors like gender, BMI, or medication use. The mean GLS/MD ratio at discharge was significantly lower in patients with events (-0.239 ± 0.13 vs. -0.418 ± 0.2 , $p < 0.001$) (106).

2. ROC curves to predict cardiac events

The GLS/MD index had the highest predictive accuracy for cardiac events (AUC = 0.849), followed by the E/e' ratio, MD, and GLS. The optimal cut-off for GLS/MD at discharge was -0.229 , with 82% sensitivity and 73% specificity (106).

3. Predictors of outcome

Univariate analysis identified several echocardiographic parameters, including LA volume, LAVI, LVEF, SPAP, ROA, E, A, E/A ratio, E/e' ratio, GLS, MD, and GLS/MD ratio, as significant predictors of cardiac events. However, E-deceleration time, RV parameters, and TAPSE were not associated with outcomes. Multivariate analysis showed that the GLS/MD ratio before discharge was the strongest independent predictor of composite outcomes (HR 3.621, 95% CI: 2.167–5.075, $p < 0.001$) (106).

4. Worsening of GLS/MD ratio during follow-up

During the 4-6 week follow-up, 100 patients (30.1%) showed worsening of the GLS/MD ratio, with 33 of them initially having a ratio greater than -0.229 . Worsening of the GLS/MD ratio was linked to significantly lower event-free survival rates, regardless of the initial value. Patients with a worsening GLS/MD ratio and an initial value greater than -0.229 had the worst prognosis, experiencing the highest incidence of composite outcomes, including cardiac mortality, ventricular arrhythmias, and hospital readmissions (106).

5. Reproducibility

In a study of 35 patients with ischemic heart disease, high intra- and inter-observer reliability was found for GLS/MD, GLS, and MD measurements, with ICCs ranging from 0.89 to 0.94 (106).

Discussion

This study is the first to evaluate the GLS/MD index as a predictor of cardiac events in NSTEMI-ACS patients post-PCI, finding that an initial ratio above -0.229 predicts higher risks of cardiac death, arrhythmias, and readmissions, with worsened outcomes in patients who deteriorate within four to six weeks. These findings support previous research on the importance of myocardial deformation indices in predicting ACS outcomes (105).

Our study found no significant differences in gender, prior CVD, or cardiovascular risk factors between groups with and without cardiac events, which is contrary to common findings in the literature (53). While factors such as LA size, LV volume indices, and LVEF are well-established as predictors of cardiovascular risk and survival in ACS patients (217,85,86), only LAVI, SPAP, and the E/A ratio were identified as predictors of outcomes in univariate analysis, but were excluded in the multivariate analysis, consistent with studies suggesting that more complex parameters, like myocardial deformation indices, may offer better prognostic value (107).

Current guidelines recommend repeating echocardiography in ACS patients with LV systolic dysfunction after 6-12 weeks, using LVEF. However, GLS has proven more accurate in predicting heart failure risk and assessing myocardial damage, detecting dysfunction earlier and more sensitively than LVEF (53).

In STEMI patients, MD correlates with systolic and diastolic function (GLS, E/e'), infarct size, and electrical dispersion (QRS duration), all of which are strong predictors of heart failure outcomes (108-109). Additionally, MD is a robust predictor of arrhythmic events, with GLS providing valuable risk stratification (61).

Research shows that 2D STE strain analysis, especially GLS, is more effective than LVEF in evaluating myocardial function after ACS (53), with GLS proving reliable for risk stratification, even in patients with preserved EF (110). Our study found that a GLS/MD ratio greater than -0.229 before discharge, along with worsening in the following weeks, independently predicts a higher risk for cardiac events, including death, arrhythmias, and hospital readmission (106).

Limits

This study has limitations, including a small sample size, single-center design, and a 24-month follow-up period, which may affect generalizability and long-term outcome assessment (106).

Conclusion

In conclusion, the GLS/MD ratio is a strong independent predictor of cardiac events in NSTEMI-ACS patients post-PCI. An initial ratio greater than 0.229, particularly if it worsens in the following weeks, identifies high-risk patients for poor outcomes, including arrhythmias and readmissions, and may guide more intensive monitoring and intervention (106).

Chapter VI Final Conclusions

In summary, our research highlights the prognostic value of echocardiographic parameters in assessing cardiac risk in NSTEMI-ACS and HF patients. The $E/(e' \times s')$ ratio, derived from TDI, is a strong predictor of long-term outcomes in both groups. In NSTEMI-ACS patients post-PCI, an initial ratio greater than 1.63, particularly if it worsens over six weeks, indicates a higher risk of adverse events, including cardiac death and readmission. In HF patients (NYHA class I/II), an $E/(e' \times s')$ ratio above 1.6, especially with worsening over three months, identifies those at higher risk of cardiac death and hospitalization.

Additionally, the GLS/MD ratio from 2D STE is a significant predictor in NSTEMI-ACS patients, with a value greater than 0.229 linked to a higher incidence of readmission and ventricular arrhythmias. These findings support the utility of the $E/(e' \times s')$ and GLS/MD ratios in risk stratification, guiding clinical decisions for more intensive monitoring and interventions.

Overall, integrating advanced echocardiographic parameters into routine clinical practice enhances risk assessment and management for NSTEMI-ACS and HF patients. Future research should validate these parameters across diverse populations to solidify their role in improving patient care. TDI and STE complement conventional techniques, offering a more comprehensive understanding of ventricular function and providing valuable tools for personalized management of HF and ischemic heart disease.

Bibliography

1. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. Washington (DC): The World Bank; 2024 Aug 7 [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Tobica A, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716–799.
3. 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;42:3599–3726.
4. Hubert A, Taconne M, Popescu BA, Donal E. Diastolic function and its non-invasive assessment. The quest for the holy grail continues. *Int J Cardiol*. 2023;389:96–97.
5. Kaplon-Cieslicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology-Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2098–2112.
6. Mornos C, Ionac A. Ecocardiografia Doppler Tisular si Speckle Tracking, Brumar, 2011.
7. Sutherland GR, Hatle L. Doppler Myocardial Imaging. Haaselt: BSWK; 2006.
8. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981;45:248–263.
9. Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol*. 2004;93:249–258.
10. Pislariu C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:443–450.
11. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101:170–184.
12. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of Tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007;116:2597–2609.
13. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:618–628.
14. Onose Y, Oki T, Mishuno Y, et al. Influence of aging on systolic left ventricular wall motion velocities along the long and short axes in clinically normal patients determined by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:921–926.
15. Marwick T, Yu CM, Sun JP. Myocardial Imaging – Tissue Doppler and Speckle Tracking. Malden: Blackwell Futura; 2007.
16. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996;77:979–984.
17. Ommen S, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788–1794.
18. Tretjak M, Verovnik F, Benko D, Kozel M. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:520–524.
19. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol*. 2001;88:53–58.
20. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli AL, et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:764–772.
21. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:820–826.
22. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2006;92:775–779.

- 23.** Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:865–875.
- 24.** Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation.* 2004;109:2432–2439.
- 25.** Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J.* 2001;22:340–348.
- 26.** Praz F, Wahl A, Akbot M, et al. Assessment of right ventricular systolic function: comparison between MRI and pulsed wave Tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus. *Eur Heart J.* 2006;27 Suppl:298.
- 27.** Sade LE, Gulmez O, Ozyer U, et al. Regional pulsed wave tissue Doppler of the right ventricle for the evaluation of systolic function: validation against cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2006;27 Suppl:628.
- 28.** Nagueh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 1999;84:1448–1451.
- 29.** Wang T, Wang M, Fung JW, Zhang Q, Yip GW, Ho PP, et al. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol.* 2007;114:202–209.
- 30.** Zhang Q, Kum LC, Lee PW, Yip GW, Lam YY, Fung JW, et al. Effect of age and heart rate on atrial mechanical function assessed by Doppler tissue imaging in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:422–428.
- 31.** Abbas A, Lester S, Moreno FC, Srivathsan K, Fortuin D, Appleton C. Noninvasive assessment of right atrial pressure using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1155–1160.
- 32.** Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:92–100.
- 33.** Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J.* 2005;26:173–179.
- 34.** Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:199–208.
- 35.** Di Salvo G, Pacileo G, Caso P, et al. Strain rate imaging is a superior method for the assessment of regional myocardial function compared with Doppler tissue imaging: a study in patients with transcatheter device closure of atrial septal defect. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:398–400.
- 36.** Mastumoto K, Ishikawa T, Sumita S, et al. Assessment of atrial regional wall motion using strain Doppler imaging during biatrial pacing in the bradycardia-tachycardia syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:220–225.
- 37.** Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation.* 2005;112:387–395.
- 38.** Fraser AG, Payne N, Madler CF, Janosi RA, Petersen SE, Staughton T, et al. Feasibility and reproducibility of off-line tissue Doppler measurement of regional myocardial function during dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:43–53.
- 39.** Marwick TH. Quantitative techniques for stress echocardiography: dream or reality? *Eur J Echocardiogr.* 2003;3:171–176.
- 40.** Penicka M, Bartunek J, Wijns W, et al. Tissue Doppler imaging predicts recovery of left ventricular function after recanalization of an occluded coronary artery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:85–91.
- 41.** D'Andrea A, Sperlongano S, Pacileo M, et al. New ultrasound technologies for ischemic heart disease assessment and monitoring in cardiac rehabilitation. *J Clin Med.* 2020;9:3131.
- 42.** Gc VS, Alshurafa M, Sturges DL, Ting J, Gregory K, Goncalves ASO, et al. Cost-minimisation analysis alongside a pilot study of early Tissue Doppler Evaluation of Diastolic Dysfunction in Emergency Department Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes (TEDdy-NSTEACS). *BMJ Open.* 2019;9:e023920.
- 43.** Biering-Sorensen T, Jensen JS, Pedersen S, Galatius S, Hoffmann S, Jensen MT, et al. Doppler tissue imaging is an independent predictor of outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:258–267.

44. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation*. 2006;114:84–231.
45. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
46. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:760–768.
47. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99:254–261.
48. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in the longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:108–114.
49. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, et al. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;87:86–94.
50. Derumeaux G, Douillet R, Redonnet M, Pouchet M, Hanat B, Fondard O, et al. Detection of acute rejection of heart transplantation by Doppler color imaging. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998;91:1255–1262.
51. Takenaka K, Kuwada Y, Sonoda M. Anthracycline-induced cardiomyopathies evaluated by tissue Doppler tracking system and strain rate imaging. *J Cardiol*. 2001;37 Suppl 1:129–132.
52. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation*. 2000;102:1276–1282.
53. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:591–599.
54. Andersen NH, Hansen TK, Christiansen JS. Changes in glycaemic control are related to the systolic function in type 1 diabetes mellitus. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41:85–88.
55. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277–313.
56. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Sawada S, et al. Velocity vector imaging in the measurement of left ventricular twist mechanics: head-to-head one way comparison between speckle tracking echocardiography and velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1344–1352.
57. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789–793.
58. Sengupta PP, Tajik JA, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:366–376.
59. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:27.
60. Haugaa KH, Amlie JP, Berge KE, Leren TP, Smiseth OA, Edvardsen T. Transmural differences in myocardial contraction in long-QT syndrome: mechanical consequences of ion channel dysfunction. *Circulation*. 2010;122:1355–1363.
61. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Amlie JP, et al. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:247–256.
62. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:841–850.
63. Kawakami H, Nerlekar N, Haugaa KH, Edvardsen T, Marwick TH. Prediction of ventricular arrhythmias with left ventricular mechanical dispersion: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:562–572.

64. Marwick TH. Consistency of myocardial deformation imaging between vendors. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:414–416.
65. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2008;29:1283–1289.
66. Jang HS, Kim JH, Bae BS, Lee BD, Kim YH, Sohn DW, et al. Characteristics of myocardial deformation and rotation in subjects with diastolic dysfunction without diastolic heart failure. *Korean Circ J.* 2009;39:532–537.
67. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Gnanadevan M, Ahmed I, Frenneaux M. Left ventricular torsion and strain patterns in heart failure with normal ejection fraction are similar to age-related changes. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:793–800.
68. Wang J, Khoury DS, Kurrelmeyer K, Torre-Amione G, Nagueh SF. Assessment of left ventricular relaxation by untwisting rate based on different algorithms. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1040–1046.
69. Argyle RA, Ray SG. Stress and strain: double trouble or useful tool? *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:716–722.
70. Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:695–701.
71. Nucifora G, Schuijf JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJ, van Werkhoven JM, et al. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 2010;159:148–157.
72. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Chebion A, Dohmen PM, Osada N, et al. Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27:91–100.
73. Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Real-time evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:17.
74. George K, Shave R, Oxborough D, Seisidis N, Woolf-May K, Tan LB. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:238–243.
75. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117:2608–2616.
76. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Kim HJ, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:907–911.
77. Carasso S, Yang H, Woo A, Rouf R, Kiss A, Vinereanu D, et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:675–683.
78. Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1299–1305.
79. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, Korinek J, Narisu N, Vannan MA, et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:29–38.
80. Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, Dragulescu SI. A novel index combining diastolic and systolic tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol.* 2009;136:120–129.
81. Mornos C, Petrescu L, Ionac A, Cozma D. The prognostic value of a new tissue Doppler parameter in patients with heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30:47–55.
82. Tiryakioglu SK, Ozkan H, Ari H, Yalin K, Coskun S, Tiryakioglu O. Assessment of the utility of the septal $E/(E' \times S')$ ratio and tissue Doppler index in predicting left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4954731.
83. Golukhova EZ, Bulaeva NI, Mrikaev DV, Alexandrova SA, Berdibekov BS. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain and mechanical dispersion by speckle tracking echocardiography in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Russ J Cardiol.* 2022;27:5034.

84. Ionac I, Lazar MA, Brie DM, Erimescu C, Vina R, Mornos C. The incremental prognostic value of $E/(e' \times s')$ ratio in non-ST-segment elevated acute coronary syndrome. *Diagnostics*. 2021;11:1337.
85. Matsuura H, Zamada A, Sugimoto K, Hatakeyama K, Maeda M, Murakami T, et al. Clinical implication of LAVI over A' ratio in patients with acute coronary syndrome. *Heart Asia*. 2018;10:e011038.
86. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2207–2212.
87. Liu C, Jiang SQ, Li J, Chen W, Yan SL, Zhang Y, et al. Prognostic potential of layer-specific global longitudinal strain in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:1301–1309.
88. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr*. 2018;16:55–64.
89. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging, a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1903–1914.
90. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:360–367.
91. Sunderji I, Singh V, Fraser AG. When does the E/e' index not work? The pitfalls of oversimplifying diastolic function. *Echocardiography*. 2020;37:1897–1907.
92. Westholm C, Johnson J, Sahlen A, Winter R, Jernberg T. Peak systolic velocity using color-coded tissue Doppler imaging, a strong and independent predictor of outcome in acute coronary syndrome patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;11:9.
93. Lee CH, Lee WC, Chang SH, Wen MS, Hung KC. The N-terminal propeptide of type III procollagen in patients with acute coronary syndrome: a link between left ventricular end-diastolic pressure and cardiovascular events. *PLoS One*. 2015;10:e114097.
94. Papadimitriou L, Moore CK, Butler J, Long RC. The limitations of symptom-based heart failure management. *Card Fail Rev*. 2019;5:74–77.
95. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Boehm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:3627–3639.
96. Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'Connor C, Adams KF Jr, Dupree CS, Waugh RA, Bensimhon D, Christenson RH, Sherwood A. Independent prognostic value of echocardiography and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008;156:1191–1195.
97. Ionac I, Lazar MA, Hoinoiu T, Crisan S, Pescariu SA, Dima CN, Luca CT, Mornos C. Casting light on early heart failure: unveiling the prognostic potential of the $E/(e' \times s')$ index. *Diagnostics*. 2024;14:409.
98. Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008;156:1056–1064.
99. Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Majumdar S, Senior R. Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure referred from the community. *Heart*. 2009;95:1172–1178.
100. Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Diagnostic usefulness and prognostic implication of the mitral E/e' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2007;100:860–865.
101. Iwanashi N, Kimura K, Kosuge M, Tsukahara K, Hibi K, Ebina T, Saito M, Umemura S. E/e' two weeks after onset is a powerful predictor of cardiac death and heart failure in patients with a first-time ST elevation acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:1290–1298.
102. Shin HW, Kim H, Son J, Shim CY, Park S, Park SW, et al. Tissue Doppler imaging as a prognostic marker for cardiovascular events in heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:755–761.
103. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002530.
104. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155–2165.
105. D'Andrea A, Cocchia R, Caso P, Riegler L, Scarafile R, Salerno G, et al. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of left ventricular remodeling after coronary

angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011;153:185–191.

106. Ionac I, Lazar MA, Sosdean R, Vacarescu C, Simonescu M, Luca CT, Mornos C. Considering both GLS and MD for a prognostic value in non-ST-segment elevated acute coronary artery syndrome. *Diagnostics.* 2023;13:745.

107. Brezinov OP, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: a real-world study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6226.

108. Joseph J, Claggett BC, Anand IS, Liu L, Desai AS, Lewis EF, et al. QRS duration is a predictor of adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:477–486.

109. Donal E, Lund LH, Oger E, Hage C, Persson H, Reynaud A, et al. New echocardiographic predictors of clinical outcome in patients presenting with heart failure and a preserved left ventricular ejection fraction: a subanalysis of the Ka (Karolinska) Ren (Rennes) study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:680–688.

110. Ersboll M, Valeur N, Andersen MJ, Mogensen UM, Vinther M, Svendsen JH, Møller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Sogaard P, Kober L. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:851–860.