

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “ IULIU HATIEGANU” CLUJ-  
NAPOCA

# **Particularități ecocardiografice ale insuficienței cardiace cu funcție sistolică a ventriculului stâng păstrată**

Rezumatul tezei de doctorat

Doctorand

**Florin Petru Anton**

Conducător de doctorat

**Prof. Dr. Nour Olinic**

2013

## CUPRINS

<b>ANEXE</b>	11
<b>INTRODUCERE</b>	14
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Insuficiența cardiacă cu funcție sistolică păstrată</b>	18
1.1. Generalități	18
1.2. Caracteristici clinice	19
1.2.1. Epidemiologie	20
1.2.2. Mortalitate și morbiditate	20
1.2.3. Caracteristici demografice și comorbidități asociate	20
1.2.3.1. Vârsta	21
1.2.3.2. Sexul	21
1.2.3.3. Hipertensiunea arterială	21
1.2.3.4. Fibrilația atrială și alte tulburări de ritm sau de conducere	21
1.2.3.5. Afectarea coronariană	22
1.2.3.6. Obezitatea	22
1.2.3.7. Diabetul zaharat	23
1.2.3.8. Alte afecțiuni	23
1.3. Noțiuni de fiziopatologie	23
1.4. Factori favorizanți implicați în disfuncția diastolică	26
1.5. Tablou clinic	26
1.6. Stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă	27
1.6.1. Evaluarea ecocardiografică a ventriculului stâng	27
1.6.2. Evaluarea funcției diastolice	32
1.6.2.1. Fluxul în venele pulmonare	35
1.6.2.2. Estimarea presiunii de umplere a VS	36
1.6.2.3. Jetul de regurgitare mitrală	37
1.6.2.4. Doppler tisular miocardic	38
1.6.2.5. Doppler color mod M	39
1.6.2.6. Volumul atriului stâng	41
1.6.2.7. Manevra Valsalva	42
1.6.3. Alți parametri utilizați în aprecierea funcției diastolice	42
1.6.4. Stadiile disfuncției diastolice	42
1.6.4.1. Alterarea relaxării ventriculare – stadiul I	43
1.6.4.2. Pseudonormalizarea – stadiul II	43
1.6.4.3. Umplere restrictivă (stadiul reversibil) – stadiul III	43
1.6.4.4. Umplere restrictivă (stadiul ireversibil) – stadiul IV	44
1.6.5. Alte modalități de evaluare a funcției diastolice	45
1.6.6. Dozarea peptidelor natriuretice	46
1.6.7. Evaluarea prin teste de efort	46
1.6.8. Prognostic	47
1.6.9. Tratamentul disfuncției diastolice	47

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

<b>1. Studiul 1 - Evaluarea în dinamică a parametrilor ecocardiografici care definesc funcția diastolică, precum și stabilirea unor corelații între comportamentul acestor parametri și evoluția clinică a pacienților</b>	<b>55</b>
1.1. Introducere și obiective	55
1.2. Material și metodă	56
1.3. Rezultate Lot I	57
1.4. Discuții	90
1.5. Concluzii	97
<b>2. Studiul 2 - Evoluția pacienților predispuși spre a dezvolta disfuncție diastolică, evaluați clinic și ecocardiografic</b>	<b>100</b>
2.1. Introducere și obiective	100
2.2. Material și metodă	100
2.3. Rezultate Lot II	102
2.4. Discuții	130
2.5. Concluzii	135
<b>3. Concluzii generale (sinteză)</b>	<b>139</b>
<b>4. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>142</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>145</b>

**Cuvinte cheie: ecocardiografie, insuficiență cardiacă, funcție sistolică, funcție diastolică, fracție de ejeție**

### **Introducere**

Datorită creșterii speranței de viață și a aglomerării factorilor de risc cum sunt hipertensiunea arterială, obezitatea sau/ și diabetul zaharat, insuficiența cardiacă (IC) a devenit o problemă majoră de sănătate publică. Aprecierea funcției diastolice trebuie să fie parte integrată din evaluarea funcției cardiace, datorită prevalenței crescute a pacienților cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică păstrată.

Afectarea funcției diastolice, precum și a celei sistolice apare relativ rapid în evoluția afecțiunilor cardiace. Din aceste considerente, ultimul ghid european de insuficiență cardiacă consideră necesară depistarea afectării funcției diastolice și sistolice încă din stadiile subclinice și concomitent cu a factorilor de risc, în vederea realizării unei profilaxii eficiente pentru evitarea instalării IC.

Premiza de la care s-a pornit a fost reprezentată de observația clinică, existând numeroși pacienți cu simptome și semne de insuficiență cardiacă care prezentau, ecocardiografic, o FE în limite normale. Utilizându-se mijloace neinvazive de diagnostic funcțional, s-a evidențiat la acești pacienți alterarea funcției diastolice, răspunzătoare cel mai probabil de simptomatologia

pacienților.

Teza este alcătuită din partea teoretică și partea de contribuții personale. Prima parte „Stadiul actual al cunoașterii” este subdivizată în 6 subcapitole, pe parcursul cărora am expus problematica insuficienței cardiace cu funcție sistolică a ventriculului stâng păstrată, în mod sistematic parcurgând caracteristicile clinice (de epidemiologie, mortalitate și morbiditate, comorbidități asociate), principalele noțiuni de fiziopatologie, expunerea factorilor favorizanți implicați în disfuncția diastolică, o sinteză a principalelor manifestări clinice, iar în final am trecut în revistă secvențele principale în stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă.

În a doua parte, de contribuții personale, am prezentat două studii efectuate asupra a 83 de pacienți, împărțiți în două loturi, fiecare lot aferent unui studiu, fiind excluși cei cu valvulopatiilor semnificative hemodinamic și boli respiratorii cronice severe.

Primul lot a fost reprezentat de 43 de pacienți cu IC și FE > 50 % și criterii ecocardiografice de alterare a funcției diastolice. În lotul II au fost incluși 40 de pacienți, care prezentau semne și simptome încadrabile în insuficiența cardiacă, cu FE > 50%, cu patologii frecvent întâlnite la pacienții cu IC și FE păstrată (HTA, cardiopatie ischemică, diabet zaharat, supraponderie/obezitate) dar ecocardiografic, la momentul includerii în studiu erau fără criterii de afectare a funcției diastolice. Analiza clinică și ecocardiografică s-a făcut pe parcursul a 9 luni pentru pacienții din primul lot și a 12 luni pentru cei din lotul doi.

**1. Evaluarea în dinamică a parametrilor ecocardiografici care definesc funcția diastolică, precum și stabilirea unor corelații între comportamentul acestor parametri și evoluția clinică a pacienților.**

#### **Obiectivul studiului**

Obiectivul studiului de față a fost analiza în dinamică (pe parcursul a 9 luni) a evoluției clinice și a parametrilor ecocardiografici care definesc funcția diastolică la pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică păstrată, în condițiile existenței disfuncției diastolice.

#### **Material și metodă**

Studiul a pornit de la un lot inițial de 200 de pacienți consultați în ambulatoriu sau în serviciul de urgență, care prezentau simptome de insuficiență cardiacă, din care au fost selectați 83 de pacienți, împărțiți în două loturi. Pe lângă anamneză, consemnarea antecedentelor personale patologice, a factorilor de risc cardiovasculari, a examenului fizic și electrocardiografic, tuturor pacienților li s-a efectuat o ecografie cardiacă, studiindu-se atât funcția sistolică, cât și funcția diastolică.

În primul lot reprezentat de 43 de pacienți evaluați în Studiul I, criteriul de includere în cercetarea prezentă a fost reprezentat de prezența semnelor de insuficiență cardiacă, constatarea ecocardiografică a unei FE  $\geq$  50%, respectiv absența valvulopatiilor semnificative hemodinamic și a bolilor respiratorii cronice severe.

Pentru fiecare pacient s-a realizat o ecocardiografie standard, cu ajutorul unui ecocardiograf Hewlett Packard, Agilent Sonos 4500, utilizându-se o sondă de 2.5-3 MHz. În modul M am

analizat dimensiunile VS, diametrul aortei la nivelul camerei de ejecție, grosimea septului interventricular (SIV), grosimea peretelui posterior al VS (PPVS), dimensiunea AS, diametrul endsistolic și enddiastolic al VS, mișcarea sistolică a inelului mitral (MAPSE) importantă în aprecierea funcției sistolice longitudinale.

În modul 2D s-a calculat fracția de ejecție (FE) prin metoda Simpson, evaluându-se volumul telediastolic și volumul telesistolic al ventriculului stâng (VS).

S-au calculat fracția de scurtare (FS) pentru aprecierea funcției sistolice radiale viteza de scurtare circumferențială (VSC) și indicele de performanță miocardică (IPM).

Evaluarea prin Doppler pulsat a fluxului transmitral a furnizat informații importante în aprecierea funcției diastolice, prin măsurarea undelor E, A și a TRIV, TDE și s-a analizat fluxul pulmonar.

Dopplerul tisular a fost utilizat pentru aprecierea atât a funcției sistolice, cât și a funcției diastolice. Pentru funcția sistolică, s-a utilizat măsurarea vitezei sistolice a inelului mitral (Sa), iar pentru funcția diastolică s-au măsurat Ea, Aa, atât la nivelul regiunii laterale cât și septale a inelului mitral, analizându-se de asemenea rapoartele Ea/Aa și E/Ea, ca indicatoare ale presiunii telediastolice a VS.

Prin Doppler Color mod M s-a calculat viteza de propagare a fluxului în interiorul VS (Vp), indice care se corelează cu severitatea afectării funcției diastolice și s-a calculat raportul E/Vp pentru aprecierea presiunii de la nivelul AS.

Pacienții incluși în studiu au rămas în observație clinică și ecocardiografică, cu controlul strict al respectării indicațiilor terapeutice. Examinarea ecocardiografică, care a fost realizată inițial în primele 3 zile de la primul consult a fost repetată ulterior la 3, 6 și 9 luni. Scopul a fost de a aprecia evoluția clinică a acestor pacienți și din punct de vedere al parametrilor ecocardiografici, în condițiile unui regim de viață și a unei terapii corecte și consecvente.

Pe baza fluxului transmitral, disfuncția diastolică a fost împărțită în ușoară, moderată, severă, potrivit criteriilor utilizate de Societatea Europeană de Cardiologie referitoare la insuficiența cardiacă.

Modul de raportare a datelor numerice a fost, în general, ca medie  $\pm$  deviația standard. Pentru compararea statistică a rezultatelor numerice s-a utilizat testul "t" (Student) pentru eșantioane perechi, utilizând valoare inițială și cea de la 9 luni pentru toate variabilele studiului. Valorile p sub 0,05 au fost considerate semnificative pentru toate datele utilizate. Intervalele de încredere (Ic), acolo unde a fost necesar au fost evaluate la pragul de semnificație de 0,05. Programul statistic utilizat a fost Excel 2003 și MedCalc versiunea 9.6.

### **Rezultate:**

Repartiția pe sexe arată că majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă cu FE păstrată și alterarea funcției diastolice au fost femei, cel mai frecvent asociind hipertensiune arterială.

Vârsta medie a pacienților cu insuficiență cardiacă cu FE păstrată a fost relativ scăzută, de 52 ani  $\pm$  2 ani.

Majoritatea pacienților s-au găsit în clasa NYHA I (66%) și clasa NYHA II (33%); doar 2 pacienți au prezentat clasa NYHA III (5%). Niciun pacient inclus în cercetare nu a prezentat elemente care să-l includă în clasa NYHA IV.

La pacienții studiați se evidențiază prezența cardiopatiei hipertensive la 70%, peste doua treimi dintre pacienți prezentând HTA stadiile II și III.

Majoritatea pacienților au prezentat mai mulți factori de risc cardiovascular asociați, cea mai frecvent întâlnită asociere fiind întâlnită între hipertensiunea arterială și hipercolesterolemie (39%).

Din pacienții studiați, 78% au prezentat circumferință abdominală peste valoarea normală, parametru ce se asociază cu IMC crescut la peste 80% dintre pacienți.

Deși pacienții incluși în studiu prezentau FE > 50%, la o parte dintre aceștia evaluarea prin metode suplimentare a evidențiat alterarea funcției sistolice. Acest aspect a fost dovedit prin scăderea FS (7%), alterarea vitezei de scurtare circumferențială (61%), scăderea MAPSE (12%) și creșterea IPM (67%).

Creșterea IPM a fost evidentă la 33% dintre pacienți. Evaluarea IPM în dinamică, arată o ameliorare a acestui parametru, semnificativă statistic ( $0,52 \pm 0,17$  versus  $0,46 \pm 0,15$   $p=0.014$ ) între prima și ultima examinare.

Asociat creșterii IPM, cercetarea evidențiază creșterea semnificativ statistic a VTSVS ( $33,05 \pm 11,2$  ml versus  $35,35 \pm 16,3$  ml,  $p=0,017$ ), creșterea DTDVS ( $40,05 \pm 4,96$  versus  $43 \pm 5,25$  mm,  $p=0,03$ ) și persistența reducerii FS la 6% dintre pacienți, la finalul observației de nouă luni.

Se evidențiază că dacă pentru dimensiunile SIV nu sunt decelate modificări semnificativ statistic între examinarea inițială și examinarea la 9 luni ( $p=0,59$ ), grosimea PPVS se reduce în limite semnificativ statistice între cele două examinări ( $13,95 \pm 1,89$  versus  $13,5 \pm 1,3$ ,  $p=0,04$ ). Dintre pacienții cu MAPSE < 8, 78 % au prezentat IPM modificat.

Aceste rezultate întăresc ideea asocierii alterării funcției sistolice la disfuncția diastolică, decelabilă prin măsurători suplimentare măsurării FE, care nu este alterată.

Afirmarea și caracterizarea alterării funcției diastolice necesită utilizarea mai multor criterii ecocardiografice. În prezentul studiu, numai 10% dintre pacienții evaluați inițial au întrunit toate criteriile ecocardiografice de afectare a funcției diastolice.

Utilizând parametri aleși pentru caracterizarea funcției diastolice, 47% dintre pacienți au prezentat o formă ușoară de afectare a funcției diastolice, 16% moderată și doar 2% afectare severă a funcției diastolice. 15 pacienți (35%) au prezentat o formă la limită între afectarea ușoară și cea moderată.

Evaluarea prin Doppler tisular, efectuată la 3, 6 respectiv 9 luni prin analiza rapoartelor Ea/Aa la nivelul regiunii septale și laterale a inelului mitral a arătat o ameliorare în dinamică semnificativă statistic ( $0,71 \pm 0,16$  versus  $0,6 \pm 0,17$ ,  $p=0.016$ ) pentru parametri înregistrați la

nivelul regiunii laterale și nesemnificativă statistic pentru regiunea septala ( $0,73 \pm 0,28$  versus  $0,7 \pm 0,23$ ,  $p=0,46$ ).

Raportului E/Ea măsurat la nivelul porțiunii laterale a inelului mitral s-a ameliorat semnificativ statistic ( $6,15 \pm 2,11$  versus  $5,44 \pm ,33$ ,  $p=0,016$ ), sub tratament.

Analiza în dinamică a raportului E/Vp, considerat util în aprecierea mai sensibilă a presiunii telediastolice, nu s-a modificat semnificativ statistic la pacienții studiați ( $1,22 \pm 0,31$  versus  $1,24 \pm 0,18$ ,  $p=0,75$ )

Utilizarea raportului Ea/Aa, E/Ea și E/Vp este utilă în aprecierea presiunii de umplere a VS, dar trebuie corelată și cu alți parametri cum ar fi evaluarea fluxului transmitral și pulmonar.

Evidențierea ameliorării sub tratament a unor parametri ecocardiografici (raport Ea/Aa, E/Ea) pe parcursul studiului reflectă importanța recunoașterii și diagnosticului timpuriu a disfuncției diastolice, în vederea prevenirii progresiunii insuficienței cardiace.

Deși din punct de vedere clinic evoluția pacienților a fost favorabilă, cu ameliorarea simptomatologiei clinice, analiza parametrilor ecocardiografici pe parcursul celor 9 luni a evidențiat persistența alterării funcției diastolice.

## **2. Evoluția pacienților predispuși spre a dezvolta disfuncție diastolică, evaluați clinic și ecocardiografic**

### **Obiectivul studiului:**

Obiectivul studiului este de a observa comportamentul în dinamică (pe parcursul a 12 luni) a unui lot de pacienți, fiind selectați cei care prezentau acuze încadrabile în insuficiența cardiacă, ecocardiografic o FE > 50%, absența valvulopatiilor semnificative hemodinamic și a bolilor respiratorii cronice severe, cu patologii frecvent întâlnite la pacienții cu IC și FE păstrată (HTA, cardiopatie ischemică, diabet zaharat, supraponderie/obezitate), dar care la momentul evaluării inițiale a parametrilor ecocardiografici nu prezentau semne ecocardiografice de afectare a funcției diastolice.

### **Material și metodă:**

Au fost incluși 40 de pacienți, pentru fiecare pacient folosindu-se aceleași modalități de examinare și urmărindu-se și măsurându-se aceiași parametri ca și în studiul I.

Pacienții incluși în studiu au rămas în observație, cu controlul strict al respectării indicațiilor terapeutice. Examinarea ecocardiografică a fost realizată inițial în primele 3 zile de la primul consult și a fost repetată la 3, 6 și 12 luni. Scopul a fost de a aprecia evoluția acestor pacienți, din punct de vedere al parametrilor ecocardiografici, în condițiile unui tratament corect și consecvent. Pacienții au urmat un tratament adaptat patologiei existente (HTA, cardiopatie ischemică, diabet, dislipidemie).

Modul de raportare a datelor numerice a fost în general, ca medie  $\pm$  deviația standard. Pentru compararea statistică a rezultatelor numerice s-a utilizat testul "t" (Student) pentru eșantioane perechi, utilizând valoare inițială și cea de la 12 luni pentru toate variabilele studiului.

Valorile  $p$  sub 0,05 au fost considerate semnificative pentru toate datele utilizate. Intervalele de confidență (Ic), acolo unde a fost necesar, au fost evaluate la pragul de semnificație de 0,05. Programul statistic utilizat a fost Excel 2003 și MedCalc versiunea 9.6.

### **Rezultate:**

Se evidențiază predominanța femeilor pe aproape toate palierele de vârstă. Vârsta medie a pacienților fiind între 57, 98 ani  $\pm$  10 ani.

Motivele prezentării la spital au fost reprezentate de dispnee (75%), scăderea toleranței la efort (62,5%).

Evaluarea factorilor de risc cardiovasculari a evidențiat prezența frecventă a hipertensiunii arteriale la 65% dintre pacienți, a hipercolesterolemiei (60%) și a supraponderiei, 79% dintre pacienți prezentând IMC crescut, iar 10% fiind obezi.

Asocierea factorilor de risc crește probabilitatea existenței disfuncției diastolice, 20% dintre pacienți prezentând cel puțin 3 factori de risc cardiovasculari asociați.

Analizarea riscului cumulativ a arătat o creștere progresivă a riscului de instalare a disfuncției diastolice, fiecare asociere suplimentară crescând suplimentar riscul apariției acesteia. Astfel, dacă se asociază 2 factori de risc, procentul disfuncției diastolice este de 22,5%, asocierea a 5 factori de risc crește riscul la 40%, iar prezența a 7 factori de risc crește riscul cumulativ la 70%.

Evidențierea la 27,5% dintre pacienți, a anemiei poate explica accentuarea simptomatologiei clinice prin precipitarea manifestărilor clinice în cadrul insuficienței cardiace. Recunoașterea anemiei și corectarea acesteia reprezintă un obiectiv distinct la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Încadrarea pe tip de cardiopatie evidențiază prezența frecventă a cardiopatiei hipertensive (45% dintre pacienți), a cardiopatiei ischemice și hipertensive la 10% și a cardiopatiei ischemice la 30% dintre pacienți.

Se evidențiază prezența stadiului A al insuficienței cardiace la 15% dintre pacienți, 15% dintre pacienți se găseau în stadiul B iar 70% în stadiul C al IC.

Aprecierea raportului E/A la nivelul fluxului transmitral a evidențiat importanța evaluării seriate a pacienților, la intervale mai scurte, de 3-6 luni. Se evită, astfel, nerecunoașterea formele tranzitorii de afectare a funcției sistolice sau diastolice.

Utilizând raportul E/A  $<$ 1 la oricare dintre examinări, s-a constatat că 70% dintre pacienții studiați prezintă modificări ecocardiografice ce pledează pentru alterarea funcției diastolice.

Studiul evoluției raportului Ea/Aa septal și lateral la lotul de pacienți studiați, între prima și ultima examinare nu a arătat diferențe semnificativ statistic.

Utilizarea raportului E/Ea arată creșterea procentului de pacienți cu E/Ea între 9-12, la nivelul regiunii laterale (37,5% față de 10%) sau septale (82,5 față de 77,5%). Acest aspect indică creșterea presiunii la nivelul AS și implicit a presiunii telediastolice a VS, cu posibile



repercusiuni clinice.

Analiza comparativă a raportului E/Ea septal pe parcursul celor 4 examinări între subplotul A și subplotul B a evidențiat modificări semnificativ statistic la toate examinările. Creșterea raportului E/Ea arată o evoluție mai puțin favorabilă a subplotului A.

Reducerea Vp în dinamică la 42% din pacienți și creșterea IPM la 46% din pacienții din subplotul B (cu  $E/A > 1$ ) a arătat existența unor modificări ale funcției sistolice și diastolice, deși raportul  $E/A > 1$ , iar ceilalți parametri ai funcției sistolice au fost în limite normale.

Analiza corelației dintre minim E/Vp și minim E/Ea lateral a fost semnificativ statistic, cu  $r=0,65$ , acest aspect fiind important deoarece arată că atunci când E/Vp tinde spre valori scăzute, presiunea telediastolică în VS se comportă asemănător (scade).

Luând în discuție doar pacienții din subplotul B, care au prezentat pe tot parcursul observației  $E/A > 1$  se observă modificarea unor parametri care caracterizează funcția diastolică. Astfel, 50% dintre acești pacienți au prezentat alterări ale raportului Ea/Aa, cel mai frecvent la nivelul septului, scăderea Vp și creșterea refluxului atrial, evidențiat la aproape o treime dintre pacienți.

Evaluarea particularităților funcției sistolice la pacienții din subplotul B a surprins doar creșterea IPM la 46% dintre pacienți (IPM fiind în același timp și un indicator al funcției diastolice), în condițiile menținerii FE, a fracției de scurtare, MAPSE și a vitezei de scurtare circumferențială în limite normale.

Evidențierea dilatării atriului stâng, modificarea IPM, VP, rapoartelor Ea/Aa, E/Ea la acești pacienți a pus în discuție prezența unor modificări funcționale și structurale la nivelul VS, care nerecunoscute la timp, vor avea foarte probabil repercusiuni asupra progresiunii insuficienței cardiace și accentuării simptomatologiei.

Analiza medicației administrate nu a arătat diferențe semnificative statistic din punctul de vedere a evoluției parametrilor ecocardiografici studiați, comparativ pe cele două subploturi.

Cele mai frecvente clase de medicamente utilizate au fost reprezentate de IECA, diuretic tiazidic și betablocant.

Evaluarea comparativă a terapiei combinate IECA și diuretic versus betablocant și/ sau blocant de calciu nu a evidențiat o diferență semnificativă statistic între subplotul A și B.

### **3. Concluzii generale:**

1. La finalul observației, din cei 83 de pacienți incluși în loturile I și II, urmăriți pe parcursul a 9 respectiv 12 luni, s-au evidențiat 79 de pacienți (95,18%) cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție  $> 50\%$ , prezentând disfuncție diastolică.

2. Se evidențiază media scăzută de vârstă a bolnavilor (pentru lotul I acesta fiind de 52 ani  $\pm$  2 ani, iar pentru lotul II de 57,98 ani  $\pm$  10 ani) și predominanța femeilor, în ambele loturi.

3. Acuzele sugestive de insuficiență cardiacă, mai frecvent întâlnite la prezentarea

pacienților pentru consult au fost reprezentate de dispnee și scăderea toleranței la efort.

4. Majoritatea pacienților au prezentat mai mulți factori de risc cardiovascular asociați, cea mai frecvent întâlnită asociere fiind între hipertensiunea arterială și hipercolesterolemie.

5. Deși pacienții incluși în studiu prezentau fracție de ejeție > 50%, o parte dintre aceștia prezentau anumite modificări ale funcției sistolice radiale sau/ și longitudinale

6. Utilizând parametrii aleși pentru caracterizarea funcției diastolice, 47% dintre pacienți au prezentat o formă ușoară de afectare a funcției diastolice, 16% una moderată și doar 2% afectare severă a funcției diastolice. 15 pacienți (35%) au prezentat o formă la limită între afectarea ușoară și cea moderată.

7. În studiul nostru se evidențiază prezența alterării tranzitorii a funcției diastolice sub influența factorilor precipitanți, cu apariția simptomelor de insuficiență cardiacă evidențiate prin anamneză dar fără disfuncție diastolică decelabilă ecocardiografic la examinarea inițială.

8. Aprecierea raportului E/A la nivelul fluxului transmitral la lotul II, care a arătat o variabilitate a raportului pe parcursul observației ecocardiografice, sugerează importanța evaluării seriate a pacienților, la intervale mai scurte, de 3-6 luni, pentru evitarea nerecunoașterii formelor tranzitorii de afectare a funcției sistolice sau diastolice, eroare posibilă în condițiile unor aprecieri la intervale mai mari de timp (12 luni).

9. Analiza lotului I arată că doar 10% dintre pacienții evaluați inițial au întrunit toate criteriile ecocardiografice de afectare a funcției diastolice, parametrii cel mai frecvent întâlniți fiind modificarea raportul E/A, Ea/Aa la nivelul regiunii laterale a inelului mitral, precum și reducerea Vp.

10. Studiul nostru a evidențiat importanța necesității evaluării prin Doppler tisular la nivelul ambelor regiuni ale inelului mitral, atât septal cât și lateral, deoarece aprecierea numai la nivelul unei singure regiuni crește riscul nedecelării disfuncției diastolice.

11. La lotul I s-au evidențiat modificări ecocardiografice persistente, sugestive pentru alterarea funcției diastolice a ventriculului stâng, deși aparent pacienții au avut o evoluție clinică favorabilă.

12. În lotul II, în care au fost incluși pacienți fără alterarea funcției diastolice, la examinarea inițială, 90% dintre aceștia au dezvoltat modificări în timp ale parametrilor ecocardiografici care indică alterarea funcției diastolice.

13. Evaluarea lotului I prin Eco-Doppler tisular, efectuată la 3, 6 respectiv 9 luni prin analiza rapoartelor Ea/Aa și E/Ea la nivelul regiunii laterale a inelului mitral a arătat o ameliorare în dinamică semnificativă statistic ( $0,71 \pm 0,16$  versus  $0,6 \pm 0,17$ ,  $p=0.016$ ;  $6,15 \pm 2,11$  versus  $5,44 \pm 1,33$ ,  $p=0.01$ ), sub un tratament eficient al bolilor de bază, îndeosebi al hipertensiunii arteriale.

14. Evidențierea ameliorării sub tratament a unor parametri ecocardiografici (raport Ea/Aa, E/Ea), pe parcursul studiului reflectă importanța recunoașterii și diagnosticului complet al

disfuncției diastolice, în vederea prevenirii progresiunii insuficienței cardiace.

15. Analiza comparativă a raportului E/Ea septal pe parcursul celor 4 examinări, între subplotul A și subplotul B, din lotul II de pacienți a evidențiat creșterea raportului E/Ea, sugestiv pentru o evoluție mai puțin favorabilă a subplotului A.

16. Analiza corelației dintre minim E/Vp și minim E/Ea lateral a fost semnificativ statistic, cu  $r=0,65$ , acești parametri fiind importanți în aprecierea presiunii telediastolice în VS.

17. Analiza în dinamică a raportului E/Vp, considerat util în aprecierea mai sensibilă a presiunii telediastolice nu s-a modificat semnificativ statistic la pacienții studiați.

18. Pentru un diagnostic cât mai corect, e necesară utilizarea atât a analizei fluxului transmitral, cât mai ales analizarea funcției diastolice prin Dopplerul tisular, evaluarea Vp și utilizarea diferitelor rapoarte, cum ar fi E/Vp și E/Ea. Utilizarea doar a unui număr limitat de parametri ecocardiografici poate duce la un diagnostic eronat (sub sau supraestimare diagnostică).

19. Analiza medicației administrate nu a arătat diferențe semnificative statistic din punctul de vedere a evoluției parametrilor ecocardiografici studiați, comparativ pe cele două loturi.

#### **4. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Lucrarea de față a urmărit să surprindă particularitățile pacienților cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică păstrată, constatând anumite trăsături diferite comparativ cu alte studii.

Lucrarea de față relevă prezența unor modificări de funcție sistolică, evidențiate și în alte studii de specialitate, în contextul unei FE păstrate. Acest aspect recomandă prudență în aprecierea funcției sistolice a VS doar prin utilizarea fracției de ejeecție. Evaluarea funcției sistolice longitudinale și radiale s-a dovedit extrem de utilă în cercetarea noastră alături de măsurarea IPM.

În același timp, lucrarea de față dovedește utilitatea stabilirii unor standarde ecocardiografice de apreciere atât a funcției sistolice cât și a funcției diastolice. Cercetarea noastră arată că interpretarea doar a fluxului transmitral și a raportului E/A, eventual utilizarea interpretării analizei prin Doppler tisular la nivelul unei regiuni a inelului mitral poate duce la diagnostice greșite.

Pentru evidențierea rezultatelor obținute pe parcursul tezei au fost realizate 98 de grafice și s-au utilizat 13 tabele.

Teza de doctorat cuprinde 148 de referințe bibliografice de actualitate.

“IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF CLUJ-  
NAPOCA

# **Echocardiographic particularities of the heart failure with left ventricle preserved systolic function**

Doctoral thesis abstract

Doctoral candidate

**Florin Petru Anton**

Tutor

**Prof. Dr. Nour Olinic**

## TABLE OF CONTENTS

<b>ANNEXES</b>	11
<b>INTRODUCTION</b>	14
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Heart failure cu with preserved systolic function</b>	<b>18</b>
1.1. General aspects	18
1.2. Clinical characteristics	19
1.2.1. Epidemiology	20
1.2.2. Mortality and morbidity	20
1.2.3. Demographic characteristics and associated comorbidities	20
1.2.3.1. The age	21
1.2.3.2. The gender	21
1.2.3.3. Arterial hypertension	21
1.2.3.4. Atrial fibrillation and other rhythm or conduction disorders	21
1.2.3.5. Coronary disorders	22
1.2.3.6. The obesity	22
1.2.3.7. The diabetes mellitus	23
1.2.3.8. Other disorders	23
1.3. Notions of physiopathology	23
1.4. Favoring factors involved in diastolic dysfunction	26
1.5. Signs and symptoms	26
1.6. Establishing heart failure diagnosis	27
1.6.1. Echocardiographic evaluation of the left ventricle	27
1.6.2. Evaluation of the diastolic function	32
1.6.2.1. The flow in the pulmonary veins	35
1.6.2.2. Estimation of LV filling pressure	36
1.6.2.3. Mitral regurgitation flow	37
1.6.2.4. Myocardial tissue Doppler	38
1.6.2.5. M-mode color Doppler	39
1.6.2.6. The volume of the left atrium	41
1.6.2.7. Valsalva maneuver	42
1.6.3. Other parameters considered in diastolic function assessing	42
1.6.4. The phases of diastolic dysfunction	42
1.6.4.1. Impairment of ventricular relaxation – grade I	43
1.6.4.2. The pseudo-normalization – grade II	43
1.6.4.3. Restrictive filling (reversible phase) – grade III	43
1.6.4.4. Restrictive filling (irreversible phase) – grade IV	44
1.6.5. Other methods of assessing the diastolic function	45
1.6.6. Dosing the natriuretic peptides	46
1.6.7. Stress tests assessment	46

1.6.8. Prognostic	47
1.6.9. Diastolic dysfunction treatment	47
1.6.10. Conclusion	50

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

<b>1. Study 1 – Dynamic assessment of the echocardiographic parameters defining the diastolic function, as well as establishing some correlations between the behavior of these parameters and patients’ clinical evolution</b>	55
1.1. Introduction and objectives	55
1.2. Material and methods	56
1.3. Group I Results	57
1.4. Argument	90
1.5. Conclusions	97
<b>2. Study 2 – The evolution of patients prone to develop diastolic dysfunction, clinically and echocardiographically assessed</b>	100
2.1. Introduction and objectives	100
2.2. Material and methods	100
2.3. Group II Results	102
2.4. Argument	130
2.5. Conclusions	135
<b>3. General conclusions (synthesis)</b>	139
<b>4. The originality and innovative contributions of the thesis</b>	142
<b>REFERENCES</b>	145

**Key words: echocardiography, heart failure, systolic function, diastolic function, ejection fraction**

### **Introduction**

Due to the increase of life expectancy and risk factors concentration as arterial hypertension, obesity and / or diabetes mellitus, the heart failure (HF) became a major problem of the public health. The diastolic function assessment shall be integral part of the cardiac function assessing due to heart failure and preserved systolic function patients’ high prevalence.

Diastolic function impairment, as well as the systolic one occurs relatively rapid in cardiac disorders evolution. Due to these reasons, the last European Journal of Heart Failure sees as necessary finding the diastolic and systolic function impairment from the subclinical phases and simultaneously the risk factors in order to achieve an efficient prophylaxis to avoid HF onset.

The premise to begin with was the clinical observation, as a number of patients having signs and symptoms of cardiac failure presented also, echocardiographically speaking, an EF within normal limits. Employing non-invasive means of functional diagnosis, the diastolic function impairment outlined in these patients, which most probably was the reason for patients’

symptoms.

The thesis is made of theoretical and personal contributions sections. The first part “Current state of knowledge” is divided in 6 chapters where the heart failure with preserved systolic function of the left ventricle topic is presented, reviewing systematically the clinical characteristics (epidemiological, mortality and morbidity, associated comorbidities), the main concepts of physiopathology, displaying the favoring factors involved in the diastolic dysfunction, a synthesis of the main clinical manifestations and in the end are reviewed the main sequences in determining the heart failure diagnosis.

In the second part of personal contributions I presented two studies conducted upon 83 patients divided in two groups, each group for a study, without hemodynamically significant valvular diseases and severe chronic respiratory diseases. The first group had 43 patients with HF and EF > 50 % and echocardiographic criteria of diastolic function impairment. In the second group were included 40 patients displaying signs and symptoms of heart failure with EF > 50%, with frequent pathologies in patients with HF and preserved EF (HTN, ischemic cardiopathy, diabetes, dyslipidemia, overweight/ obesity), but echocardiographically speaking, at the moment of including them in the study had had no signs of diastolic function criteria impairment. The clinical and echocardiographic analysis was conducted during 9 months for the first group patients and for 12 months for the second group patients.

### **1. Dynamic assessment of the echocardiographic parameters defining the diastolic function, as well as establishing some correlations between the behavior of these parameters and patients' clinical evolution.**

#### **The object of the study**

The object of this present study was the dynamic analysis (during 9 months) of clinical evolution and of the echocardiographic parameters defining the diastolic function in heart failure and preserved systolic function diagnosis patients, under the conditions of diastolic dysfunction existence.

#### **Material and method**

The study started from an initial group of 200 patients examined in outpatient facilities or by the emergency services displaying heart failure symptoms and 83 patients were selected and divided in two groups. Besides anamnesis, the pathological personal history and the cardiovascular risk factors recording, the physical and electrocardiographic examination, all patients were performed an echocardiography, examining both the systolic and diastolic function.

In the first group of 43 patients assessed in Study I, the inclusion criteria in this present research was the presence of heart failure signs, the echocardiographic finding of an EF  $\geq$  50%, the absence of the hemodynamically significant valvular diseases and or severe chronic respiratory diseases respectively.

A standard echocardiography was performed for each patient using a Hewlett Packard Agilent Sonos 4500 echocardiograph and a 2.5-3 MHz probe. We examined in M-mode the LV

dimensions, the diameter of the aorta at the ejection chamber level, the width of the interventricular septum (SIV), the width of LV posterior wall (PPVS), AS dimension, end-systolic and end-diastolic volume of LV, the mitral annular systolic motion (MAPSE) important in assessing the longitudinal systolic function.

In 2D-mode the ejection fraction (EF) was calculated by Simpson's method, assessing the telediastolic and telesystolic volumes of the left ventricle (LV).

The shortening fraction (SF) was calculated in order to assess the radial systolic function, the velocity of circumferential shortening (VSC) and the myocardial performance index (IPM).

Transmitral flow examination by pulsed Doppler, displayed important data on diastolic function assessment by measuring E, A waves and of TRIV and TDE and also the pulmonary flow.

The tissue Doppler was used to assess both the systolic and diastolic function. The mitral annular systolic velocity (Sa) measuring was performed for the systolic function and for the diastolic one the Ea, Aa were measured both at the lateral and septal area of the mitral annular, examining also the Ea/Aa and E/Ea ratios, as indicators of LV telediastolic pressure.

We calculated with M-mode Color Doppler the velocity of flow propagation inside the LV (Vp), index correlating with the severity of diastolic function impairment and E/Vp ratio was calculated in order to assess the pressure at AS level.

The patients included in the study remained under clinical and echocardiographic observation and under strict control of complying with the therapeutic indications. The echocardiographic examination performed initially in the first 3 days from the first examination was repeated afterwards at 3, 6 and 9 months. The reason was assessing these patients' clinical evolution also from echocardiographic parameters point of view under a lifestyle conditions and correct and coherent therapy.

On transmitral flow basis, the diastolic dysfunction was divided into mild, moderate, severe according to the criteria used by the European Society of Cardiology referring to heart failure.

The method of reporting the numerical data was generally as mean  $\pm$  standard deviation. The statistical comparison of the numerical data was conducted according to "t" (Student) test for paired samples, using the initial and the 9 months value for all study variables. P values under 0.05 were considered as significant for all data involved. The confidence intervals (Ic), where necessary, were evaluated at the materiality threshold of 0.05. The statistical program used was Excel 2003 and MedCalc version 9.6.

### **Results:**

Gender separation showed that most of the patients with preserved EF heart failure and diastolic function impairment were women, associating most frequently arterial hypertension.

The preserved EF heart failure patients' mean age was relatively low,  $52 \pm 2$  years.

Most of the patients were in NYHA I (66%) and NYHA II (33%) class; only 2 patients



were in NYHA III (5%) class. No patient included in this research had elements to include her/him in NYHA IV class.

In the examined patients the hypertensive heart disease outcomes in 70%, over two thirds of the patients displaying grade II and III HTN.

Most of the patients displayed more associated cardiovascular risk factors, the most frequently association we met was between the arterial hypertension and the hypercholesterolemia (39%).

Abdominal circumference above the normal value was present in 78% of the studied patients, parameter associated with a high BMI in over 80% of the patients.

Although the patients included in the study had  $EF > 50\%$ , part of them when assessed by additional methods presented impaired systolic function. This aspect was proved by FS (7%) lowering, the impairment of velocity of circumferential shortening (61%), MAPSE lowering (12%) and IPM increasing (67%).

IPM increasing was obvious in 33% of the patients. IPM dynamic assessment shows a statistically significant ( $0.52 \pm 0.17$  versus  $0.46 \pm 0.15$   $p=0.014$ ) improvement of this parameter, between the first and last examination.

In association with IPM, the research shows the statistical significant increase of VTSVS ( $33.05 \pm 11.2$  ml versus  $35.35 \pm 16.3$  ml,  $p=0.017$ ), DTDVS increase ( $40.05 \pm 4.96$  versus  $43 \pm 5.25$  mm,  $p=0.03$ ) and persisting reduction of FS in 6% of the patients, at the end of the nine months observation.

If for SIV dimensions no statistical significant modifications are found between the initial and 9 months ( $p=0.59$ ) examination, the PPVS width lessens in statistical significant limits between the two examinations ( $13.95 \pm 1.89$  versus  $13.5 \pm 1.3$ ,  $p=0.04$ ). Among MAPSE  $< 8$  patients, 78% had modified IPM.

These results strengthen the idea of systolic function impairment association to diastolic dysfunction, by additional measures to non-impaired EF measuring.

Affirming and characterizing the diastolic function impairment needs using more echocardiographic criteria. In this present study only 10% of the initially assessed patients met all echocardiographic criteria of diastolic function impairment.

Employing the selected parameters in order to characterize the diastolic function, 47% of the patients had a mild form of diastolic function impairment, 16% moderate and only 2% had severe impairment of the diastolic function. A boundary mild and moderate form was present in 15 patients (35%).

Tissue Doppler evaluation conducted at 3, 6 and 9 months respectively by the analysis of Ea/Aa ratios, at septal and lateral area level of the mitral annular, showed a dynamic, statistically significant ( $0.71 \pm 0.16$  versus  $0.6 \pm 0.17$ ,  $p=0.016$ ) improvement for the registered parameters at the level of the lateral area and statistically insignificant for the septal area ( $0.73 \pm 0.28$  versus  $0.7 \pm 0.23$ ,  $p=0.46$ ).

The E/Ea ratio measured at the lateral level of the mitral annular improved statistically significantly ( $6.15 \pm 2.11$  versus  $5.44 \pm 0.33$ ,  $p=0.016$ ) under treatment.

Dynamic analysis of E/Vp ratio, considered useful in more sensible assessment of the telediastolic pressure had not modified statistically significant in studied patients ( $1.22 \pm 0.31$  versus  $1.24 \pm 0.18$ ,  $p=0.75$ )

The Ea/Aa, E/Ea and E/Vp ratio employing is useful in assessing the LV filling pressure but must be correlated also with other parameters as transmitral and pulmonary flow assessment.

Outlining improvement of some echocardiographic parameters (Ea/Aa, E/Ea ratio) under treatment during the study reflects the importance of recognizing and early diagnosing the diastolic dysfunction in order to prevent heart failure progression.

Although clinically, the patients' evolution was favorable, with improving clinical symptoms, the echocardiographic parameters analysis during the 9 months outlined the persistence of diastolic function impairment.

## **2. The evolution of patients prone to develop diastolic dysfunction, clinically and echocardiographically assessed.**

**The objective of the study:** the inclusion criteria in this present research was the presence of heart failure signs, the echocardiographic finding of an  $EF \geq 50\%$ , the absence of the hemodynamically significant valvular diseases, with frequent pathologies in patients with HF and preserved EF (HTN, ischemic cardiopathy, diabetes, dyslipidemia, overweight/ obesity).

### **Material and method:**

40 patients were included, for each patient using the same methods of examination, watching and measuring the same parameters as in Study 1

The patients included in the study remained under observation and under strict control of complying with the therapeutic indications. The echocardiographic examination performed initially in the first 3 days from the first examination was repeated afterwards at 3, 6 and 12 months. The reason was assessing these patients' evolution also from echocardiographic parameters point of view under a lifestyle conditions and correct and coherent therapy. The patients followed a treatment adapted to the existing pathology (HTN, ischemic cardiopathy, ischemic heart disease, diabetes, dyslipidemia).

The method of reporting the numerical data was generally as mean  $\pm$  standard deviation. The statistical comparison of the numerical data was conducted according to "t" (Student) test for paired samples, using the initial and the 12 months value for all study variables. P values under 0.05 were considered as significant for all data involved. The confidence intervals (Ic), where necessary, were evaluated at the materiality threshold of 0.05. The statistical program used was Excel 2003 and MedCalc version 9.6.

### **Results:**

Women's prevalence outlines on almost all age stages. Patients' mean age is  $57.98 \pm 10$

years.

The reasons of coming to the hospital represented the dyspnea (75%), lowering stress tolerance (62.5%).

Cardiovascular risk factors assessing outlined the frequent presence of arterial hypertension in 65% of the patients, hypercholesterolemia (60%) and overweight, 79% of the patients displaying a high BMI and 10% being obese.

Risk factors association increases the possibility of diastolic dysfunction existence, 20% of the patients displaying at least 3 associated cardiovascular risk factors.

Analyzing the cumulating risk showed a progressive increase of diastolic dysfunction onset risk, each additional association increasing supplementary its onset. As such, if 2 risk factors are associated, the percentage of the diastolic dysfunction is 22.5%, association of 5 risk factors increases the risk at 40% and the presence of 7 risk factors increases the cumulative risk at 70%.

Anemia occurring in 27.5% of the patients may explain clinical symptoms emphasis by clinical manifestations precipitating in heart failure case. Recognizing anemia and correcting it represents a distinct objective in heart failure patients.

Selecting according to the type of cardiopathy, it is frequently outlined the presence of the hypertensive heart disease (45% of the patients), the ischemic and hypertensive heart disease in 10% and ischemic heart disease in 30% of the patients.

The presence of stage A heart failure in 15% of the patients is outlined, 15% of the patients in B stage and 70% in C stage of heart failure.

Assessing the E/A ratio at the transmitral flow level outlined the importance of assessing patients on series, at shorter periods of 3-6 months. As such it's been avoided unrecognized the transient types of systolic and diastolic function impairment.

Using  $E/A < 1$  ratio for any of the examinations, it was found that 70% of the studied patients display echocardiographic modifications pleading for diastolic function impairment.

The study of  $E_a/A_a$  ratio evolution, at septal and lateral level, for the studied patients, between the first and last examination showed any statistical significant differences.

As we use  $E/E_a$  ratio, it shows patients' percentage increase with 9-12  $E/E_a$ , at the level of the lateral (37.5% considering 10%) or septal area (82.5 considering 77.5%). This aspect indicates pressure increase at AS level and implicitly the telediastolic one of LV with possible clinical repercussions.

The comparative analysis of  $E/E_a$  septal ratio during the 4 examinations for A and B subgroup outlined statistically significant modifications in all examinations.  $E/E_a$  ratio increase shows a less favorable evolution for the subgroup A.

Dynamic Vp reduction in 42% of the patients and IPM increase in 46% of the patients in subgroup B (with  $E/A > 1$ ) showed the existence of some modifications of the systolic and diastolic function, although the  $E/A > 1$  ratio and the other parameters of the systolic and

diastolic function were within normal limits.

The analysis of minimum E/Vp and E/Ea lateral correlation was statistical significant, with  $r = 0.65$ , this aspect being important because shows that when E/Vp tends to low values, the LV telediastolic pressure behaves similarly (decreases).

Taking into consideration only the subgroup B patients displaying along observation  $E/A > 1$ , it may be observed that the modification of some parameters characterizing the diastolic function. As such, 50% of these patients displayed Ea/Aa ratio impairment, most frequently at septum level, Vp decrease and atrial reflow increase, outlined in almost one third of the patients.

The assessment of systolic functions particularities in subgroup B patients' showed only IPM increase in 46% of the patients (IPM was at the same time an indicator of the diastolic function), under the conditions of EF, shortening fraction, MAPSE and velocity of circumferential shortening preserving within normal limits.

The left atrium dilation, IPM, VP, Ea/Aa ratios modification in these patients put in question the presence of some functional and structural modifications at LV level, which unrecognized in time, may very probably have repercussions upon the heart failure progression and symptoms emphasizing.

The analysis of the administered medication did not show statistically significant differences from the studied echocardiographic parameters evolution point of view, comparing the two subgroups.

The most frequently types of medication used was represented by IECA, thiazide diuretics and beta blockers.

The comparative assessment of the combined IECA therapy and diuretics versus beta blocker and / or calcium blocker did not showed a statistical significant difference between subgroup A and B.

### **3. General conclusions:**

20. At the end of the observation, 79 patients (95.18%) of the 83 included in groups I and II, and followed along 9, 12 months respectively, displayed heart failure and ejection fraction  $> 50\%$  with diastolic dysfunction.

21. The patients' low mean age outlines (for the group I it was 52 years  $\pm$  2 years and for the II group 57.89 years  $\pm$  10 years) and women's prevalence in both groups.

22. The most frequently signs suggesting heart failure when the patients presented for examination were represented by dyspnea and stress tolerance lowering.

23. Most patients presented more associated cardiovascular risk factors, the most frequently association met being represented by the hypertension and hypercholesterolemia.

24. Although the patients included in the study displayed ejection fraction  $> 50\%$ , part of them displayed certain modifications of the radial and / or longitudinal systolic function.

25. Employing the selected parameters in order to characterize the diastolic function,

47% of the patients had a mild form of diastolic function impairment, 16% a moderate one and only 2% had severe impairment of the diastolic function. A boundary mild and moderate form was present in 15 patients (35%).

26. In our study the presence of the transient impairment of the diastolic function is outlined under the influence of the precipitating factors, with occurring heart failure symptoms outlined by anamnesis but without diastolic dysfunction found by echocardiograph at the first examination.

27. The E/A ratio assessment at group's II transmittal flow level, displaying ratio irregularity during the echocardiographic observation, suggests the importance of serial patients assessment on shorter periods of 3-6 months, in order to avoid unrecognizing the transient types of systolic and diastolic function impairment, a possible error under the conditions of some assessments on larger periods of time (12 months).

28. The analysis of group I showed that only 10% of the initially evaluated patients met all the echocardiographic criteria of diastolic function, the most frequently met parameters being E/A, Ea/Aa parameters modification at the level of the lateral region of the mitral annular as well as Vp reduction.

29. Our study outlined the importance of tissue Doppler assessment at the level of both septal and lateral area of the mitral annular, because assessing only one area increases the risk of failing to found the diastolic dysfunction.

30. In group I, persistent echocardiographic changes outlines, suggesting diastolic function impairment of the left ventricle, although the patients had a favorable clinical evolution.

31. In group II, where patients without diastolic function impairment were included, at the initial examination, 90% of them developed in time modifications of the echocardiographic parameters indicating diastolic function impairment.

32. Tissue Eco-Doppler assessment of group I at 3, 6 and 9 months respectively by Ea/Aa and E/Ea ratios analysis at the level of lateral area of the mitral annular showed a dynamic, statistically significant improvement ( $0.71 \pm 0.16$  versus  $0.6 \pm 0.17$ ,  $p=0.016$ ;  $6.15 \pm 2.11$  versus  $5.44 \pm 1.33$ ,  $p=0.01$ ) under an efficient treatment of the basic diseases, hypertension especially.

33. Some echocardiographic parameters improvements under treatment (Ea/Aa, E/Ea ratio) during the study show the importance of recognizing and completely diagnose the diastolic dysfunction, in order to prevent the heart failure progression.

34. The comparative analysis of septal E/Ea ratio during the 4 examinations for II group, A and B subgroup of patients, showed an increase of E/Ea ratio, suggesting a less favorable evolution of subgroup A.

35. The analysis of minimum lateral E/Vp and E/Ea correlation was statistically significant with  $r = 0.65$ , these parameters being important in assessing the telediastolic pressure in LV.

36. The dynamic analysis of E/Vp ratio, considered as useful in more sensible

assessment of the telediastolic pressure has not modified statistically significant in the studied patients.

37. In order to have a diagnosis as accurately possible, it is necessary to use the analysis of transmitral flow and especially diastolic function analysis by tissue Doppler, Vp assessment and different ratios use as E/Vp and E/Ea. If using a limited number of echocardiographic parameters may lead to a wrong diagnosis (under or over diagnosis evaluation).

38. The analysis of the administered medication did not show statistically significant differences from the studied echocardiographic parameters evolution point of view, comparing the two groups.

#### **4. The originality and innovative contributions of the thesis**

This work intended to show the particularities of heart failure and preserved systolic function patients, finding certain different features by comparison with other works.

This work reveals the presence of some systolic function modifications, outlined also in other specialty studies, under a preserved EF. This aspect suggests caution in assessing the LV systolic function only by using the ejection fraction. The assessment of the longitudinal and radial systolic function proved extremely useful in our research along to IPM measuring.

At the same time, this work proves the usefulness of establishing some echocardiographic standards in assessing both the systolic and diastolic function. Our research shows that interpreting only the transmitral flow and the E/A ratio, or possibly using the interpretation of the tissue Doppler analysis at the level of mitral annular area leads to wrong diagnoses.

For highlighting the results achieved during the thesis were used 98 graphs and 13 tables.

The thesis contains 148 current bibliographic references.