

TEZĂ DE ABILITARE

Contribuții la optimizarea diagnostică și terapeutică în cardiologia intervențională și medicina vasculară

Dan Mircea Olinic

2019



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Rezumat

Activitatea personală de cercetare, derulată perseverent în ultimii 35 de ani, s-a centrat pe studiul patologiei cardio-vasculare, prin introducerea unor tehnici inovative de diagnostic și tratament. Domeniile mari de cercetare abordate inițial au fost electrocardiografia de mare rezoluție, cu studiul micropotențialelor cardiace, apoi structurarea bazelor de date diagnostice de ecografie cardiacă în format DICOM. Pe măsura lărgirii și aprofundării ariilor de competență cardiologică și angiologică, am avut contribuții importante, în ultimii 15 ani, la optimizarea diagnostică și terapeutică în cardiologia intervențională și medicina vasculară. Aceste din urmă contribuții fac obiectul Tezei de abilitare.

În întreaga carieră științifică, am acumulat 105 publicații în extenso, din care: 14 articole ca autor principal, reviste ISI (3 în Q1 și 1 în Q2); 6 articole co-autor, articole ISI; 12 articole ca investigator în trialuri internaționale, reviste ISI cu factor de impact înalt; 16 articole în volumele unor conferințe internaționale indexate WOS; 3 articole în reviste ulterior acreditate ISI; 6 articole BDI; 48 articole publicate anterior acreditărilor BDI (8 indexate Pubmed).

Indicele Hirsch actual este 6 în WOS core collection, 12 în WOS all databases, 9 în Scopus și 7 în Google Scholar.

Cercetările au început în perioada studenției, în cadrul Clinicii Medicale I Cluj-Napoca, în paralel cu formarea medicală. Am participat, alături de colectivul clinicii (Prof.dr.doc. R. Vlaicu, Prof.dr. N. Olinic), la studii, finalizate prin publicații, în domeniile infarctului miocardic fără supradenivelare ST și al blocurilor atrioventriculare. Am fost atras de interesul prelucrării asistate de calculator a electrocardiogramei și am investit un efort prelungit de cercetare, alături de un colectiv al Facultății de Calculatoare (Prof.dr.ing. A. Kelemen, Prof.dr.in. S. Nedevschi), pentru dezvoltarea electrocardiografiei de mare rezoluție. Acest domeniu a constituit obiectul Tezei mele de Diplomă. Cercetările au fost recunoscute prin aprobarea unui Brevet de Invenție, încă din ultimul an de studenție, precum și prin publicații în țară.

Ca medic stagiar, am continuat cercetările, contribuind la primele înregistrări din țară a micropotențialelor cardiace. Studiile potențialelor ventriculare tardive și al activității sistemului His-Purkinje, prin metoda originală de electrocardiografie de mare rezoluție, au condus la rezultatele medicale care au fost prezentate la Congrese Mondiale (1986) și Europene (1988) de Cardiologie. După intrarea ca asistent al Clinicii Medicale I, în anul 1990, am fost admis la Doctorat, unde am completat studiile clinice diagnostice folosind electrocardiografia de mare rezoluție. Publicații internaționale au fost realizate în volumele Conferințelor Computers in Cardiology. În anul 1993, am finalizat și prezentat Teza de Doctorat (condusă de Prof. Dr. R. Vlaicu).

Pe parcursul specializării de cardiologie din Franța (Prof. Dr. J. Machecourt, Prof. Dr. B. Denis, Prof. Dr. Ph. Raynaud), cercetările micropotențialelor cardiace au continuat și s-au finalizat prin noi publicații internaționale în volumele Conferințelor Computers in Cardiology (1993, 1995). Am participat în echipele unor studii cardiologice din domeniul cardiopatiei ischemice: diagnosticul scintigrafic miocardic și tratamentul intervențional al infarctului miocardic. Rezultate au fost prezentate la Congresul European de Cardiologie din 1993 și publicate în reviste recenzate Pubmed. Specializarea de angiologie (medicină vasculară) de la Grenoble, Franța (Prof.dr. A. Franco, Prof. Dr. P. Carpentier) a inclus și dimensiunea cercetării în domeniile implantării percutane a filtrelor cave (publicație indexată ISI, în 1996) și a capilaroscopiei (Congresul European de Microcirculație, 1993).

Domeniile de cercetare ale cardiologiei și ale medicinei vasculare au fost zonele predilecte de cercetare și după reîntoarcerea în țară, în 1994. Alături de Prof.dr. M. Cucuianu, am participat la studii aplicative de biochimie clinică (markeri de hipercoagulabilitate, dislipidemii), publicate în reviste românești și internaționale recenzate Pubmed (Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1994, Rom J Intern Med 1999).

Teza de abilitare are ca prim element de originalitate abordarea simultană a unui demers de optimizare diagnostică și terapeutică în cardiologia intervențională și medicina vasculară. Aceste subdomenii de vârf ale cercetării cardio-vasculare sunt înrudite prin substratul comun al aterosclerozei, cu manifestările sale coronariene și arteriale periferice, prin elementele comune de epidemiologie și diagnostic, dar și prin resursele comune de tratament, componenta intervențională având o contribuție în prezent centrală, în ambele domenii.

Teza de abilitare este rezultatul unei lungi și substanțiale experiențe clinice, didactice și științifice a autorului. Pornind de la formarea sa în centre de vârf din Franța, din perioada 1991-1994, autorul Tezei de abilitare a construit profesional domeniile cardiologiei intervenționale și medicinei vasculare, în Clinica Medicală I din Cluj-Napoca. Construcția unei echipe a Clinicii, în aceste două domenii, a fost dublată de o intensă activitate spitalicească și urmată, în mod firesc, de cercetare și valorificarea rezultatelor sale. În ultimii 25 de ani, am format o echipa de tinere cadre didactice din Clinica Medicală I, în domeniile cardiologiei clinice, cardiologiei neinvazive, cardiologiei invazive și intervenționale și al medicinei vasculare (angiologiei). Șase dintre aceștia au fost trimiși în centrele medicale în care anterior mă formasem, pentru a își perfecționa pregătirea. După anul 2001, am inițiat dezvoltarea în Clinica Medicală I a domeniului cardiologiei intervenționale. Am format echipa de medici, am contribuit la creșterea rapidă a volumului și complexității patologiei abordate și la includerea centrului nostru în asistența de urgență din infarctul miocardic acut. Cercetările din cardiologia intervențională au fost posibile prin acumularea unui mare număr de cazuri de studiat, atingerea unei înalte calități a rezultatelor terapeutice, în situații clinice complexe, respectiv introducerea unor tehnici noi de diagnostic și tratament. Astfel, la succesul cercetării au contribuit substanțial atingerea unui volum mare de explorări invazive (peste 1500/an), a unui mare număr de proceduri terapeutice intervenționale (peste 750/an). Centrul nostru a devenit primul centru intervențional prin abord minim invaziv, radial, din țară, care lucrează peste 90% din cazuri prin abord radial. Am dezvoltat un centru de asistență de urgență a sindroamelor coronariene acute (inclusiv a infarctului cu supradenivelare ST-STEMI). Am introdus încă din 2011, pentru prima oară în țară, imagistica intra-coronariană prin tomografie de coerență optică (OCT), pentru optimizarea diagnostică și terapeutică a procedurilor coronariene. Centrul nostru a devenit unul cu o experiență majoră în OCT, relevantă pe plan internațional.

Importanța rezultatelor cercetărilor realizate este argumentată de numărul mare de articole publicate în jurnale cu factor de impact ridicat. Cercetările privind utilizarea imagisticii intracoronariene prin tomografie de coerență optică (OCT) pentru optimizarea procedurilor invazive, diagnostice și terapeutice din cardiologia intervențională, sunt publicate în 5 articole ISI: un articol care sintetizează experiența și recomandările noastre, este publicat într-o revistă cu mare vizibilitate, J Clin Med, cu factor de impact de 5,68, indexată în Q1 a domeniului; al doilea articol este publicat în principala revistă de cardiologie intervențională europeană, Eurointervention, cu factor de impact de 4,41; al treilea articol este publicat în Rom J Morph Embr, cu IF de 1,5; alte două prezentări de cazuri sunt publicate în Kardiologia Polska și Cardiol J, reviste cu IF de 1,22, respectiv 1,33). Centrul nostru de cardiologie intervențională a fost implicat în multe trialuri internaționale multicentrice. Rezultatele acestor studii, unele care au condus la fundamentarea ghidurilor de practică medicală (Ephesus, Trilogy, Commander, Tak-442), au fost publicate în reviste ISI cu factor de impact important (NEJM, Eurointervention, Thromb Haemost).

Imagistica OCT se dovedește o metodă foarte utilă pentru optimizare diagnostică și terapeutică în cardiologia intervențională, necesar a fi disponibilă în sala de angiografie, chiar dacă este rar utilizată, doar pentru indicații bine selecționate, pe larg explicate în articolele noastre. Cel mai benefic este ca OCT să fie folosită imediat după coronarografie, la pacienții cu sindroame coronariene acute la care leziunea coronarografică pare a fi de severitate angiografică intermediară sau chiar nesemnificativă. Contribuția inovativă a cercetării este deci aceea de a sublinia limitele angiografiei, considerată standard de aur în diagnostic și decizia terapeutică. Utilizarea OCT, în cazuri în care clinica pacientului este de urgență coronariană majoră, infarct cu sau fără supradenivelare ST, a arătat că două din trei leziuni de severitate angiografică intermediară sunt de fapt sever stenozante. Fapt încă și mai important, leziuni angiografice

aparent ne semnificative, la pacienții cu infarct miocardic acut, ascund, la un pacient din trei, o leziune semnificativă. La toți acești pacienți, pentru care OCT a schimbat încadrarea severității leziunii, cu trecerea de la leziune intermediară sau ne semnificativă, la leziune severă, a existat în final o schimbare de indicație terapeutică, de la simpla terapie medicală la terapia de revascularizare intervențională. Beneficiul pacientului, în aceste cazuri, este unul major, fiind asociat stabilizării sale clinice imediate și reducerii riscului de evenimente coronariene, pe termen mediu.

Studiile noastre arată că imagistica OCT este benefică și pentru stabilirea strategiei terapeutice în procedurile intervenționale care implică trunchiul comun al coronarei stânga și bifurcațiile. În aceste două situații, cercetările noastre demonstrează că angiografia clasică are din nou limite, mai importante decât cele estimate anterior. Studiile noastre au arătat că aspectul angiografic optim al stentării de trunchi comun este în fapt asociat, la jumătate dintre aceștia, de un aspect OCT suboptim, cu subexpandarea stentului sau disecție la limita stentului. Pentru acești pacienți, identificabili doar prin OCT și asociați unui risc înalt de evenimente coronariene ulterioare, optimizarea terapeutică prin supraexpandarea suplimentară a stentului sau o nouă implantare de stent în distalitate, se dovedesc utile. Studiile noastre argumentează și interesul OCT în identificarea unor rezultate imperfecte în tratarea intervențională a bifurcațiilor, fie prin angajarea incorectă a unui ghid de angioplastie, fie prin expandarea incorectă a unui stent. Imagistica OCT permite, în aceste cazuri, alegerea soluției corecte de continuare a terapiei și verificarea rezultatului să corect.

Studiile noastre de imagistică OCT în sindroamele coronariene acute aduc importante contribuții inovative la înțelegerea mecanismelor patogenetice. Astfel, în infarctul miocardic acut cu aspect coronarografic aproape normal, OCT poate identifica disecția coronariană, ca mecanism declanșator. Mai mult, OCT poate vizualiza hipervascularizația din peretele coronarian, hemoragia/ hematumul din perete, respectiv traseul de discontinuitate din intima și legătura acestuia cu hematumul intraperietal. În acest fel, se fundamentează și în medicina clinică un mecanism presupus fiziopatologic, acela al disecției coronariene prin hemoragie intraparietală exteriorizată intraluminal coronarian.

Un alt domeniu în care studiile noastre aduc informații noi este cel al imagisticii trombului intracoronarian repermeabilizat, cunoscut și sub denumirea de leziune “în fagure de miere”. Imagistica intracoronariană OCT, la acești pacienți care au cel mai adesea un tablou clinic acut, și nu cronic, de prezentare, sugerează că sursa trombului intracoronarian o reprezintă nu o embolizare de la distanță, așa cum se bănuia, ci de fapt o complicație în peretele coronarian, unde se produce o disecție. Această disecție/hemoragie intraparietală coronariană apare în perete normal sau cu ateromatoză. Am putut demonstra, pentru prima oară în literatură, inclusiv o complicație de tip disecție și hemoragie apărută într-o placă de aterom vulnerabilă, hipervascularizată.

Rezultatele cercetărilor noastre pot fundamenta o reactualizare a indicațiilor OCT din ghiduri, în acestea din urmă accentul fiind pus mai mult pe utilizarea OCT în cazurile de eșec al stentării sau eventual pentru alegerea materialelor de stentare. Studiile noastre confirmă interesul OCT în aceste cazuri, dar arată în plus un încă și mai mare beneficiu diagnostic și terapeutic al OCT în situațiile deja descrise, de leziuni angiografice intermediare sau chiar aparent ne semnificative, la pacienți cu sindroame coronariene acute.

În domeniul cardiologiei intervenționale, echipa noastră și cea din Institutul Inimii Cluj au adus contribuții importante la studiul factorilor predictivi ai evoluției pe termen mediu, de trei ani, a pacienților cu infarct miocardic acut STEMI și leziune de trunchi comun coronarian stâng, situație clinică de gravitate extremă, asociată cu mai mari riscuri de mortalitate. Rezultatele cercetărilor au fost publicate în două reviste ISI, una de cardiologie intervențională (Interv Cardiol, factor de impact de 2,13), alta de medicină (J Clin Med, cu IF de 5,68, Q1 al domeniului). Studiile noastre au arătat că, în condițiile unei mortalități comparabile cu cea din literatura internațională, cei mai importanți factori predictivi ai supraviețuirii sunt legați de severitatea leziunilor angiografice coronariene (exprimată prin scorul SYNTAX), respectiv abilitatea de a realiza o revascularizare intervențională cât mai completă (exprimată prin scorul SYNTAX rezidual, după revascularizare). Valoarea predictivă a scorului SYNTAX rezidual, în această situație clinică, a fost demonstrată pentru prima oară în studiile noastre. Pacienții noștri au avut o severitate înaltă, dovedită de

timpul ischemic prelungit și prevalența înaltă a fluxului TIMI 0/1 (ocluzie coronariană) la nivelul trunchiului comun. În aceste condiții, datele noastre arată, ca un alt element de noutate, că prezența unor colaterale deschise, posibil datorită unor leziuni cronice preexistente, constituie un element predictiv favorabil, asociat unei mai bune supraviețuiri. Pe de altă parte, prezența insuficienței renale (evaluată prin eGFR), la prezentarea pacientului cu infarct miocardic, constituie un puternic factor predictiv negativ, asociat mortalității la un an. Aceste rezultate mai rele la pacienții cu eGFR joasă pot fi explicate, cel puțin parțial, prin leziuni coronare mai complexe (scor SYNTAX bazal mai mare) și revascularizare mai puțin completă (scor SYNTAX residual mai înalt).

Echipa noastră a studiat cardiomiopatia Takotsubo, balonizare apicală și disfuncție ventriculară stângă asociată infarctului miocardic acut și observată prin studiul ecocardiografic sistematic în urgență, atent, al pacienților cu infarct miocardic STEMI, cu artere coronare angiografic normale. Studiul nostru, publicat în *Med Ultrason*, revistă cu IF de 1,1, demonstrează spectrul etiologic foarte variat asociat acestui cadru clinic (stress, sincopa, infecții, hemoragie subarahnoidiană etc) și insistă pe evoluția foarte severă, asociată cu șoc și deces, a cazurilor cu etiologie neurologică (convulsii, hemoragie subarahnoidiană).

Echipa noastră a studiat, prioritar după datele noastre, stressul oxidativ asociat infarctului miocardic acut STEMI tratat prin angioplastie primară. Aceste cercetări fundamentale completează preocupările științifice clinice și imagistice, invazive și neinvazive, privitoare la infarctul miocardic acut. Au fost studiați mai mulți markeri ai stressului oxidativ. Rezultatele au fost publicate în două articole din *STUDIA UNIVERSITATIS BABES-BOLYAI CHEMIA* (IF de 0,3).

La pacienții cu STEMI, scăderea raportului glutatone redus/oxidat după PCI sugerează creșterea stressului oxidativ și este un posibil marker al leziunii de reperfuție miocardică. Totuși, scăderea nivelurilor de malondialdehidă imediat după deschiderea vasului culpabil sugerează o alterare oxidativă joasă, după PCI. Studiul prezent arată că, la pacienții cu STEMI, PCI reduce o parte din povara de stress oxidativ, cum este peroxidarea lipidică, în timp ce se realizează creșterea stressului oxidativ pe alte căi. Aceasta poate sugera existența unor mecanisme diferite care duc la stressul oxidativ.

Cercetările noastre arată, prioritar, că încărcarea cu doză mare de statine înainte de angioplastia primară, la pacienții cu STEMI, a redus semnificativ stressul oxidativ de reperfuție, fapt reflectat de creșterea raportului glutatone redus/oxidat la 24 de ore după angioplastie. Considerând că reducerea stressului oxidativ s-a produs timpuriu, mecanismul acestui beneficiu potențial nu este probabil scăderea colesterolului din LDL. Un rol poate fi cel de reducere a inflamației. În prezent, la pacienții cu STEMI, administrarea precoce de statine înainte de angioplastia primară nu este recomandată în ghiduri, dar creșterea dovezilor obținute prin această administrare poate orienta decizia în acest sens.

Cercetările din medicina vasculară au fost fundamentate pe construcția celui mai complet centru de medicină vasculară din țară, recunoscut de peste 20 de ani ca centru formator european în angiologie. Atragerea patologiei vasculare, în particular a celei aterosclerotice arteriale periferice, a fost completată de evaluarea completă și complexă, neinvazivă (ecografie vasculară, centru formator național) și invazivă (angiografie). Calitățile și experiența acumulate în cardiologia intervențională au făcut posibilă și dezvoltarea procedurilor intervenționale arteriale periferice, pentru cazuri electivă și de urgență. Recunoașterea internațională, a centrului și a liderului său, autorul Tezei, au condus la implicarea în activități internaționale de cooperare. Au rezultat publicații cooperative de referință, în jurnalele majore ale medicinei vasculare, participarea la redactarea ghidurilor internaționale, inclusiv a celui mai recent ghid de arteriopatii, precum și contribuția la editarea primului *Tratat european de medicină vasculară*. În ultimii 15 ani, am fost membru în Boardul Fundației VAS, cu activitate în domeniile cercetării și educației din medicina vasculară, în Boardul Diviziei de Angiologie a UEMS și în Boardul Societății Europene de Medicină Vasculară. Numeroase articole publicate, la care figurez ca autor, definesc ghidurile europene de practică medicală (arteriopatii, boala Raynaud), recomandările Societății europene (ischemia critică, algoritmi diagnostici și terapeutici) sau standardele europene de definire a specialității de medicină vasculară și de organizare a educației pentru formarea în această specialitate.

Cercetările din domeniul medicinei vasculare au vizat arteriopatia cronică obliterantă, aterosclerotică, sub aspectele sintetizării datelor privind povara epidemiologică, actualizării indicațiilor de tratament antitrombotic, respectiv actualizării managementului diagnostic și terapeutic, medical, intervențional și chirurgical, în ischemia acută. Au fost publicate trei articole de tip review, două realizate și prin cooperarea unor specialiști de marcă din Italia, Marea Britanie, Austria, Polonia, Irlanda, în reviste ca Int Angiol (organ oficial al Uniunii Internaționale de Angiologie, IF de 1,27), VASA (organ oficial al Societății Europene de Angiologie și al societăților de angiologie de limbă germană, IF de 1,53) și J Clin Med (IF de 5,68, Q1 în medicină). În primul an de la publicare, articolul de epidemiologie a avut peste 12 iar cel referitor la antitrombotice a depășit 8 citări.

Articolul de epidemiologie a arteriopatiei cronice obliterante scoate în evidență nu doar prevalența ridicată a bolii, pe continent, progresivă odată cu înaintarea în vârstă, dar subliniază prioritar prevalența mai ridicată în țările non-EU, față de cel EU. Factorul material, rolul sărăciei asociate prevalenței mai ridicate a bolii, este argumentat. Studiul atrage atenția că diferențele mari raportate privind prevalența bolii se explică în mare parte prin diferențele dintre țări referitor la metodologia de diagnostic. Studiul insistă pe creșterea prevalenței arteriopatiei pe continental European și prezintă date privind costurile ridicate asociate tratamentului și asistenței dizabilităților secundare bolii, în special asociate amputațiilor.

Articolul de tip review invitat din partea revistei VASA, privitor la terapia antitrombotică în arteriopatii, clarifică argumentele și indicațiile, formulează recomandări pentru diferitele situații clinice și constituie unul dintre articolele pe baza cărora au fost redactate ghidurile de anul acesta ale Societății Europene de Medicină Vasculară. În formele asimptomatice de arteriopatie, aspirina rămâne fără dovezi semnificative pentru indicație. În formele simptomatice de arteriopatie, aspirina este controversată ca indicație, dar la diabetici există dovezi de scădere a mortalității în studiul CLIPS (la care este co-autor și subsemnatul), publicat într-o revistă majoră, JIM (cu peste 90 de citări). Noutatea majoră în tratamentul arteriopatiilor, pe care acest articol o subliniază, este legată de asocierea dintre aspirină și dozele reduse de rivaroxaban, care a demonstrat reducere de mortalitate și reducere de amputații, cu prețul unei creșteri de risc de sângerări digestive. Această asociere medicamentoasă este reținută ca indicație și în ghidurile de arteriopatii din acest an. Review-ul de antitrombotice atrage atenția asupra beneficiului de scădere de mortalitate pe care îl au pacienții arteriopatați cu antecedente de infarct miocardic, de pe urma asocierii dintre aspirină și ticagrelor.

Articolul privitor la ischemia acută a membrilor inferioare face o trecere în revistă exhaustivă a managementului diagnostic și terapeutic. Elementul major de noutate este prezentarea sintetică a argumentelor științifice pentru abordarea terapeutică intervențională, cu nuanțarea categoriei clinice de indicație. Tromboaspirația, în combinație cu tromboliza, poate atinge rate de recanalizare de până la 90%. Un interes încă și mai mare îl are recent perfecționata trombectomie mecanică percutană (success peste 90%), completată de angioplastie și eventual stentare. Această abordare, care este eficientă în stadiile Rutherford IIb, este practică în centrele de medicină vasculară intervențională și are potențialul de a se extinde. Chirurgia rămâne pentru mulți pacienți unica soluție disponibilă, cu rezultate foarte bune.

În domeniul medicinei vasculare, un subiect important abordat a fost cel al utilizării tehnicilor neinvazive de explorare arterială carotidiană și periferică pentru evaluarea mai nuanțată a riscului cardiac. Ecografia vasculară carotidiană a fost utilizată pentru măsurarea grosimii intimă-medie și pentru caracterizarea ecogenității plăcilor de aterom. A fost demonstrată corelația dintre severitatea angiografică a leziunilor coronariene și grosimea intimă medie. În plus, prioritar, a fost demonstrată prezența plăcilor carotidiene de aterom hipo și anecogene, la pacienții cu sindroame coronariene acute. Funcția endotelială, evaluată neinvaziv prin vasodilatația mediată de flux, la nivelul arterei humerale, a fost demonstrată ca fiind mai redusă la pacienții cu sindroame coronariene acute, față de pacienții cu forme stabile de manifestare a aterosclerozei. Această cercetare a fost premiată în 2001 la Congresul European de Angiologie și a fost publicată în volumul aceluși congres, indexat ISI. Lucrări foarte importante au fost ulterior publicate în Clujul Medical. Una dintre lucrări a demonstrat modificarea precoce a unor parametri din ecografia carotidiană, a

vasodilatației mediate de flux, ca expresie a disfuncției endoteliale, respectiv a complianței arteriale, la tineri studenți proveniți din familii cu debut precoce a manifestărilor clinice ale aterosclerozei. Disfuncția endotelială a părut să aibă o condiționare genetică. O altă lucrare a studiat particularitățile caracterului sistemic al aterosclerozei coronariene, carotidiene și arteriale periferice, în diverse situații de manifestare clinică.

Trialul internațional ACSRS, de evaluare prin ecografie carotidiană a riscului de accident vascular cerebral, în stenoza carotidiană asimptomatică, în care am condus echipa centrului UMF Cluj, a fost probabil primul studiu finanțat din fonduri EU la care a participat Universitatea noastră, în anul 1996. Rezultatele acestui studiu au fost publicate în peste 10 articole ISI în reviste majore (J Vasc Endovasc Surg, J Vasc Surg), unde figurez ca investigator. Aceste articole sunt intens citate și concluziile sunt incluse în recomandările internaționale pentru identificarea subgrupurilor de pacient cu risc de stroke.

Cercetările din domeniul aplicațiilor computerelor în cardiologie au avut rezultate științifice importante, ele fiind derulate sub diferite forme, după susținerea Tezei de Doctorat din domeniul Electrocardiografiei de mare rezoluție. Experiența acumulată în cursul activității doctorale a fost continuată prin cercetări în domeniul micropotențialelor cardiace, cu publicații în primii ani după Doctorat, în extensor, în volumele Congreselor Computers in Cardiology (recenzate ISI, echivalent IF de 0,5). Un rezultat important este acela că pacienții cu risc de fibrilație ventriculară nu pot fi identificați folosind criteriile pentru depistarea potențialelor ventriculare tardive, spre deosebire de pacienții cu risc de tahicardie ventriculară. Aceste constatări au fost susținute și de alte grupuri de cercetare, motiv pentru care interesul pentru investigarea potențialelor ventriculare tardive a scăzut ulterior.

Am abordat apoi un mare alt domeniu de cercetare, cel al structurării diagnostic în ecocardiografie, în scopul constituirii unor baze de date în format DICOM, forma de stocare uniform acceptată pentru imaginile medicale. Am promovat o modalitate originală de structurare, bazată pe acumularea progresivă a cuvintelor-cheie, pe măsura creșterii complexității și numărului cazurilor incluse în baza de imagini. Publicațiile în volumele Computers in Cardiology au acoperit peste 10 ani de activitate. Un articol de sinteză a fost inclus și în revista Med Ultrason, aflată la data publicării în curs de acreditare ISI. Articolul în cauză este bine citat internațional.

Pe parcursul celor 25 de ani trecuți de la susținerea Tezei de Doctorat, am implicat în activitatea proprie de cercetare numeroși membri tineri ai Disciplinei Medicală I. Dintre aceștia, trei au susținut propriile Teze de Doctorat, în urma unor activități de cercetare pe teme definite, dezvoltate și coordonate îndeaproape de mine. Astfel, regretatul Dr Ioan Marian a susținut Doctoratul din subiectul ecografiei carotidiene în evaluarea riscului cardiac, Dr Mirela Stoia a finalizat Doctoratul pe tema leziunilor poliarteriale iar Dr Călin Homorodean a absolvit Doctoratul cu o lucrare în domeniul structurării diagnostice a bazelor de date de imagini. Sunt în curs de finalizare alte două Teze de Doctorat, a Dr Dan Tătaru, referitoare la stressul oxidativ în cardiopatia ischemică, respectiv a Dr Mihai Spînu, referitoare la rolul imagisticii OCT.

Domeniile de cercetare dezvoltate au fost deosebit de variate, consistente, coerente ca interrelație, cu publicații numeroase și foarte bine cotate, cu implicații majore în ghidurile internaționale de bună practică. Sunt îndeplinite condițiile nu doar pentru Abilitare, ci și pentru acceptarea în IOSUD a Universității noastre (am 3 publicații în reviste Q1 și una în Q2, toate ca autor principal).

Am fost responsabil de proiect în trei contracte de cercetare obținute prin competiție națională: CARDIOSCREEN (2005-2008), TRIDICO (2006-2009) și TRANSCARDIOSTEM (2006-2009).

Toate domeniile de cercetare deja abordate vor putea fi continuate și dezvoltate. Un proiect de grant național, la care sunt coordonator și cooperăm cu Siemens SA, vizează aplicarea inteligenței artificiale la interpretarea imaginilor OCT, o continuare directă a cercetărilor prezentate în Teza de abilitare. În zona cardiologiei intervenționale, sunt în curs studii privind evoluția pacienților critici, spitalizați în Terapie Intensivă. În medicina vasculară, a început studiul centrului nostru privind resursele de tratament, inclusiv intervențional, în ischemia critică. Coordonez, din partea Societății Europene de Medicină Vasculară, un document de poziție privitor la abordarea diagnostică și terapeutică periprocedurală intervențională și un

survey privind angiologia intervențională în Europa. Sunt membru în grupurile care definesc algoritmi europeni, diagnostici și terapeutici, în arteriopatii. Cardiologia, cardiologia intervențională, medicina vasculară și aplicațiile computerelor în cardiologie vor continua să fie ariile mele de interes.