

TEZA DE ABILITARE

Rezumat

# Interrelația dintre activare electrică, geometrie și funcție în diagnosticul și tratamentul bolilor cardiovasculare

---

Candidat: Conf. Dr. Dan Blendea

---



Teza de abilitare prezintă, realizările mele pe plan științific, academic și profesional, de la conferirea titlului de Doctor în Științe Medicale până în prezent, împreună cu proiectele mele de viitor în aceleași domenii.

Lucrarea de doctorat a avut titlul „Cordul drept în hipertensiunea arterială sistemică”, a fost realizată sub îndrumarea Prof. Dr. Doc. Roman Vlaicu și a fost finalizată în 2002.

Activitatea mea științifică postdoctorală prezentată în teza de față continuă și dezvoltă tema interrelației geometrie – funcție abordată în teza de doctorat, adăugând și activarea electrică a cordului. Am abordat două domenii distincte: terapia de resincronizare cardiacă și sincopa mediata neural.

Cercetările au fost efectuate la Cardiac Arrhythmia Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, SUA în perioada 2005-2018. O mare parte din eforturile inițiale au fost dedicate redefinirii anatomiei arborelui venos coronar la pacienți cu insuficiență cardiacă, recipienți ai terapiei de resincronizare (CRT). În continuare cercetarea a fost focalizată pe definirea activării electrice a inimii la pacienții recipienți ai CRT și mai apoi pe evaluarea strategiilor de implant a electrozilor de stimulare pentru CRT în special în relație cu anatomia arborelui venos coronar și geometria ventriculului stâng. Cercetarea a fost susținută de un grant de la Heart Rhythm Society din SUA pentru care am fost primary investigator.

Cercetările în domeniul sincopelor mediate neural inițiate de observații clinice personale sunt dedicate definirii activării electrice ventriculare evaluată predominant electrocardiografic și vectocardiografic în relație cu geometria și funcția cordului.

Teza de abilitare prezintă în capitolul de contribuții personale întâi cercetările în domeniul resincronizării cardiace.

Primul scop a fost de a evalua anatomia venelor coronare (VC) folosind angiografia venoasă coronară rotațională la un grup de pacienți supuși CRT. Am căutat în mod specific să evaluez: i) profilul arborelui venos coronar și delimitarea colateralelor adecvate pentru plasarea electrozilor de stimulare a VS, ii) descrierea caracteristicilor angiografice ale venelor atrului stâng care drenează în sinusul coronar (SC), și iii) variațiile în anatomia venelor coronare în funcție de sex și substratul cardiac. Rezultatele au demonstrat că o ramură posterioară sau laterală este prezentă la majoritatea pacienților. Anumite

caracteristici anatomice cu ar fi angulatia, tortuozitatea, și diametrul venelor fac ca unele vene sa fie potențial mai puțin accesibile pentru implantarea electrozilor. Am arătat, de asemenea, că anatomia VC variază cu sexul pacientului, prezența bolii coronariene, și dimensiunea ventriculului stang. Vena lui Marshall, cea mai constantă vena a atrului stang, a fost prezentă la 84% pacienți; cursul său, diametrul și unghiul de decolare făcându-o o potențială țintă pentru strategiile ablativă sau de pacing în fibrilația atrială

In al doilea studiu dedicat anatomiei sinusului coronar prezentat in teza am avut ca obiective: i) utilizarea vizualizării multi-angulare folosind angiografie rotatională pentru a defini cea mai bună vizualizare angiografică a arborelui venos coronar, pentru a facilita implantarea electrozilor de stimulare a ventriculului stang și ii) compararea angiografiei rotationale cu cea standard în imagistica arborelui venos coronar. Rezultatele acestui studiu au aratat ca angiografia rotatională a furnizat o hartă mai precisă a anatomiei arborelui venos coronar și a relației spațiale a tributarelor venoase. Acesta a permis identificarea angulațiilor fluoroscopice care ar putea facilita canularea SC. Incidența fluoroscopică ce afișează ramura venoasă corespunzătoare pentru implantarea de electrodului VS a fost adesea diferită de cea convențională. Angiografia rotatională a identificat ramura țintă pentru implantarea electrodului de stimulare mai precis decât angiografia standard.

Intr-un al treilea studiu dedicat anatomiei arborelui venos coronar am abordat examina impactul patologiei cardiace subiacente asupra variabilității anatomiei SC, folosind angiografia venoasă coronariană rotațională. Analiza imaginilor a demonstrat un impact semnificativ a insuficienței tricuspidiene subjacente asupra unghiului ostiumului sinusului coronar. Cu cât insuficiența tricuspidiană e mai severă cu atât unghiul ostial e mai ascuțit iar acest fapt are importanța în procesul de canulare a sinusului coronar pentru CRT. Acest rezultat se datorează probabil datorită deformării ostiumului SC prin dilatarea atrială asociată cu insuficiența tricuspidiană. Studiul a aratat de asemenea o influență semnificativă a antecedentelor de bypass aortocoronarian asupra morfologiei SC. Acesta este în mod normal deplasat de la sulcusul coronar stâng spre peretele posterior al atrului stâng. Cu cât SC este deplasat mai posterior, cu atât segmentul terminal al venei cardiace mari e deformat în „S”, împiedicând avansarea cateterului de canulare a SC. Pacienții cu antecedente de bypass au avut o deplasare posterioară a SC mai pronunțată și de asemenea mai multe stenoze și dilatații ale SC comparativ cu pacienții fără antecedente de chirurgie cardiacă, posibil din cauza procesului de cicatrizare ventriculară și remodelare avansată în acest subgrup. Toate aceste rezultate au importanța pentru optimizarea procedurii de implant al electrodului ventricular

stang de resincronizare cardiaca.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă avansată și tulburări de conducere intraventriculare, CRT poate reduce substanțial morbiditatea și mortalitatea. Cu toate acestea, până la o treime din pacienții selectați în mod corespunzător nu răspund la CRT. Într-o încercare de a reduce rata de „non-response”, am investigat importanța poziției electrodului de stimulare a ventriculului stâng. Spre deosebire de datele existente în literatura privind poziția electrodului într-o direcție radială și care au arătat că ramură posterolaterală sau laterală a sistemului venos coronar este ținta optimă de pacing, cercetările noastre s-au focalizat pe impactul poziției electrodului de-a lungul axei longitudinale a ventriculului stâng. Identificarea poziției în ax longitudinal este relevantă practic, deoarece la mulți pacienți, mai multe site-uri de pacing din aceeași venă coronară pot fi disponibile în același timp (bazale, mid-ventriculare, și apicale). Rezultatele noastre au demonstrat că, în comparație cu poziția de electrod bazală sau mid-ventriculară, poziția apicală a electrodului de stimulare este asociată cu rezultate clinice negative în timpul CRT, inclusiv mortalitate semnificativ crescută. Constatările noastre au mai multe implicații pentru strategiile de implantare a electrozilor pentru CRT. În primul rând, rezultatele sugerează necesitatea de a dezvolta metode imagistice care să vizualizeze cu mai mare precizie tributarele de ordinul doi și trei ale SC situate în poziție bazală și mid-ventriculară. De asemenea, este necesar să stimuleze dezvoltarea design-ului electrozilor de stimulare a ventriculului stâng pentru a îmbunătăți stabilitatea acestora când sunt plasate într-o ramură bazală sau mid-ventriculară.

O altă cercetare prezentată în continuare în teza, are de asemenea ca scop reducerea ratei de non-response la CRT, de data aceasta prin dezvoltarea unui algoritm de predicție precoce a răspunsului la CRT folosind activarea electrică a inimii evaluată electrocardiografic. Durata și morfologia QRS reflectă activarea electrică ventriculară, și prin urmare au un potențial predictiv semnificativ. Scopul studiului a fost de a dezvolta un scor simplu pe bază de ECG care poate ajuta la prezicerea rezultatelor clinice pe termen lung și la remodelarea ventriculară stângă în CRT. Scorul include: scurtarea intervalului QRS, timpul de apariție a deflexiunii intrinsecoide și schimbarea post-pacing a amplitudinii R + S în derivatia V1. Studiul a arătat că acest scor simplu bazat pe ECG pre- și post-BiV pacing are o valoare predictivă a răspunsului clinic la CRT. Aplicarea scorului ECG propus ar putea fi apoi utilizată în context de non-răspuns la CRT și aceasta ar permite încercarea diversilor vectori de pacing pentru optimizarea rezultatelor clinice la CRT după implant.

Sectiunile 7 si 8 ale capitolului Contributii personale sunt dedicate studiilor care au avut ca scop definirea activarii electrice in relatie cu geometria si functia cardiaca intr-un domeniu distinct, la pacientii cu sincopa mediata neural. Această cercetare provine de la observația noastră că un număr semnificativ de pacienți cu sincopa reflexa au un complex QRS izolat de voltaj foarte scăzut ( $\leq 3\text{mm}$ ) într-una dintre derivatiile frontale ale electrocardiografei. Date fiind rezultatele anterioare din literatura corelând dimensiunile ventriculare și condițiile de umplere ventriculara cu voltajul QRS, am emis ipoteza că modificările voltajului QRS ar putea fi legate de modificări ale geometriei ventriculare cunoscuta din studii anterioare pentru rolul jucat în patogeneza sincopei reflexe. Scopul studiului din Sectiunea 7 a fost de a analiza posibila valoare predictivă a morfologiei QRS la o populație de pacienți consecutivi cu suspiciune de sincopa reflexa care au avut un tilt table test (TTT) în timpul evaluarii diagnostice. Rezultatele au aratat ca voltajul izolat foarte scazut al complexului QRS in derivatiile frontale este semnificativ mai frecvent în rândul pacienților care au un răspuns pozitiv la TTT decât la cei cu un răspuns negativ la TTT. Diferențele de voltaj au fost mai proeminente în derivatiile care au fost mai aproape de perpendicular pe axa QRS. Acest fenomen combinat cu faptul că voltajul QRS este în mod normal mai mic in derivatia perpendiculara pe axa QRS duce la o creștere a prevalenței voltajului izolat foarte scazut al QRS la pacienții cu TTT +. Mecanismul responsabil pentru voltajul scăzut QRS identificat în studiul nostru nu este cunoscut. Este posibil ca subumplerea ventriculară și modificările geometriei ventriculare găsite la pacientii cu sincopa reflexa sa duca la o mai mare anulare a forțelor electrice de-a lungul unei axe, care este perpendiculara pe axa lungă a ventriculului si astfel sa genereze, de-a lungul acestei axe un voltaj QRS foarte scazut. In sectiunea 8 am prezentat un studiu prospectiv efectuat pe pacienti cu sincopa reflexa in care voltajul QRS foarte scazut a fost gasit a avea valoare predictiva pentru recurenta sincopei. Acest fenomen, reflectând, posibil, anomalii în geometria ventriculară și de activare electrică, poate ajuta la generarea de noi instrumente de prognostic in sincopa reflexa.

In ceea ce priveste diseminarea rezultatelor obtinute in activitatea de cercetare stiintifica, am publicat 46 de articole din care 30 in reviste indexate ISI. Articolele au generat pana in acest moment 608 citari in Web of Science Core Collection si un indice Hirsch = 15. Am colaborat cu 11 capitole la carti aparute in edituri internationale. Am fost reviewer pentru mai multe reviste incluzand JACC, JACC-EP, si Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology si de asemenea sunt reviewer pentru Congresul Societatii Europene de Cardiologie. Am obtinut mai multe premii incluzand ACP ASIM Award American College of Physicians CT Chapter, Pasquale Perillie Award – Bridgeport Hospital Outstanding Leadership and Scholarship, Michel Mirowski Award Heart Rhythm Society, titlul de Fellow al Heart Rhythm Society si al

European Society of Cardiology.

Din punct de vedere al activitatii profesionale imi desfășor activitatea în cadrul secției Cardiologie I a Spitalului Clinic Judetean de Urgenta, Cluj Napoca.

Sunt Conferentiar în cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca, România, la Departamentul de Medicină Internă al Facultății de Medicină, și predau medicina interna si cardiologie studenților de an V secția Engleză si Romana.

Ultimul capitol al tezei de abilitare contine planul de dezvoltare dezvoltare științifică și profesională. Această parte a fost structurată în funcție de aspirațiile legate de trei directii distincte: academic, științific și profesional.

HABILITATION THESIS

Abstract

# The relationship between electrical activation, geometry, and function in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases

---

Candidate: Assoc. Prof. Dr. Dan Blendea

---



The habilitation thesis presents the results of my research, academic and professional activities since I defended my PhD thesis, together with my future plans from a research, academic and professional point of view.

My PhD thesis, entitled „Right heart in systemic hypertension”, guided by Professor Dr. Doc Roman Vlaicu, was defended in 2002.

My research activity in the postdoctoral period continues the subject of the relationship between geometry and function initiated in the doctoral thesis, and adds into the equation the electrical activation of the heart. I approached two distinct domains of research: cardiac resynchronization therapy, and neurally mediated syncope.

The research was performed at the Cardiac Arrhythmia Service at Massachusetts General Hospital, Boston MA, USA between 2005 and 2018. The initial research focused on redefining the anatomy of the coronary venous tree in patients with heart failure who underwent cardiac resynchronization therapy (CRT).

The research continued with a focus on defining the electrical activation of the heart in patients undergoing CRT as well as on defining different implant strategies for the left ventricular (LV) lead in relationship with the anatomy of the coronary venous tree and the geometry of the LV. The research was supported by a grant from the Heart Rhythm Society.

The research on neurally mediated syncope (NMS) was initiated by our own clinical observations and was focused on defining the electrical activation of the ventricles by electrocardiography and vectorcardiography in relationship with the geometry and function of the heart.

The chapter of personal contributions of the habilitation thesis presents first the research on CRT.

The first goal was to evaluate the coronary venous (CV) anatomy using rotational angiography in patients undergoing CRT. We tried to evaluate specifically: i) the geometry of the CV tree focusing on the tributaries used for implanting the left ventricular lead for CRT, ii) to describe the angiographic characteristics of the veins of the left atrium that are tributaries of the coronary sinus (CS), iii) to describe the impact of gender and cardiac substrate on the CV anatomy.



The results demonstrated that a posterior or lateral branch (usual targets for CRT) are present in the majority of patients. Certain characteristics such as angulation, tortuosity, and venous diameter were found to make certain branches less accessible for lead implant. We have demonstrated an impact of gender on CV anatomy (CS ostium diameter and distribution of branches), as well as variability dependent on the presence of coronary artery disease and on the dimensions of the left ventricle. The vein of Marshall, the most constant left atrial tributary of the CS was present in 84% of the patients. Its course and takeoff angle were favourable for cannulation in most patients making it a potential target for ablation or pacing strategies for atrial fibrillation.

In a second study on CV anatomy presented in the habilitation thesis we used high speed rotational angiography and tried to define the best angiographic view to visualize different segments of the CV tree to facilitate the left ventricular lead implant. The results of this study revealed that rotational angiography generated a more precise map of the CV tree when compared with standard two view angiography.

In a third study on CV anatomy we examined the impact of tricuspid regurgitation and prior cardiac surgery on the geometry of the CV tree. The image analysis revealed that the CS ostial angle is more acute in patients with tricuspid regurgitation and that history of prior coronary artery bypass graft surgery (CABG) is associated with a more posterior displacement of the CS in coronary sulcus, and a higher prevalence of stenoses and dilatations along the main CS – great cardiac vein axis, all these abnormalities making cannulation of the CS more difficult in this group of patients.

In spite of the significant reduction in cardiovascular morbidity and mortality in patients undergoing CRT, about a quarter to a third of patients remain nonresponders. In an attempt to reduce the rate of non-reponse we investigated the importance of left ventricular (LV) lead position on CRT outcomes. Most studies in the literature focused on the position in a radial direction and have shown that the optimal target for CRT is a lateral or posterolateral branch. We chose to investigate the importance of positioning the lead along the longitudinal axis of the LV. The results of the study demonstrated that when compared to a basal or mid-ventricular position, apical placing of the LV lead is associated with worse outcomes. The results emphasize the need to develop imaging methods to allow better visualization of the second and third degree tributaries of the CS, located in a basal or midventricular position, as well as the need to improve the design of the LV lead to allow better stability when implanted in a basal position (more prone to LV lead dislodgement).

Another study included in the thesis aimed as well at reducing nonresponder rate in CRT, but this time using an algorithm that predicts CRT response based on electrical activation assessed by electrocardiography. The duration and morphology of the QRS complex reflect ventricular activation and have potential predictive value. The aim of this study was to develop a simple ECG score to help predicting clinical response and LV remodeling in CRT. The score includes: QRS shortening after CRT implant, time to onset of the intrinsic deflection, and postpacing change in the R+S amplitude in lead V1. The results revealed a significant predictive value for the ECG score. This simple score could be applied in context of limited response or non-response to CRT and allow testing different pacing vectors to help optimize the CRT – lead system after implant.

Section 7 and 8 of the chapter on Personal contributions include studies that aimed to define electrical activation in relationship with cardiac geometry and function in a different research domain: patients with NMS. The research stems from our clinical observations that a significant number of patients with reflex syncope have an isolated very low voltage QRS complex ( $\leq 3\text{mm}$ ) in one of the frontal ECG leads.

Given prior results in the literature that correlate QRS voltage with LV dimensions and filling conditions we hypothesized that isolated low QRS voltage in patients NMS could be related to changes in LV geometry and or ventricular activation. The aim of the study presented in section 7 was to analyze the possible predictive value of the QRS morphology in a population of consecutive patients with suspected NMS who underwent tilt table testing (TTT) during diagnostic workup. The results of this study demonstrated that isolated very low voltage in the frontal leads was significantly more common among patients with suspected NMS who have a positive response than in those with a negative response to TTT. Differences in voltage between TTT+ and TTT- patients were not found only in one isolated lead, however the differences in voltage were more prominent in the leads that were closer to perpendicular to the QRS axis. The mechanism responsible for generating the isolated low QRS voltage is not known. There is data however that allows generating a mechanistic hypothesis. In our study the lead with the lowest voltage was found to be nearly perpendicular to the QRS axis in all patients. It is possible that the ventricular underfilling and alterations in ventricular geometry found in NMS could result in greater cancellation of forces along an axis that is perpendicular to the long axis of the ventricle, and therefore generate low voltage QRS in the lead parallel to the short axis.

Section 8 includes a recent study that aimed to prospectively evaluate whether the presence of isolated

very low voltage on ECG predicts recurrence of syncope in patients with NMS. We found that patients with NMS with very low voltage were more likely to develop recurrent syncope than patients with normal QRS voltage on ECG. The predictive value for the low voltage was independent of clinical factors that predict recurrence of syncope in such patients. This phenomenon, possibly reflecting abnormalities in the ventricular geometry and electrical activation, may help generate new prognostic tools and insights into the pathogenesis of NMS.

Regarding communication of the results of my research: I published 46 articles out of which 30 are indexed in ISI Web of Science. The articles generated so far 608 citations in Web of Science Core Collection and a Hirsch index of 15. I co-authored 11 book chapters. I reviewed for several journals including JACC, JACC-EP, and Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. I am also reviewing for the European Congress of Cardiology. I was awarded several prizes including: ACP ASIM Award American College of Physicians CT Chapter, Pasquale Perillie Award – Bridgeport Hospital Outstanding Leadership and Scholarship, Michel Mirowski Award Heart Rhythm Society, title of Fellow at Heart Rhythm Society and Fellow of the European Society of Cardiology.

Regarding my professional activity, I work in the Cardiology 1 Section of Cluj Emergency Clinical County Hospital in Cluj-Napoca. I am Associate Professor of Medicine at the Department of Internal Medicine of the University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca. I teach internal medicine and cardiology to the 5th year medical students in both English and Romanian sections.

The last chapter of the habilitation thesis includes the plan for personal development along the directions: academic, scientific research, and professional.