

---

Teză de doctorat

# **Aportul rezonanței magnetice în stabilirea criteriilor de introducere al cardiodefibrilatorului implantabil în terapia pacienților cu cardiomiopatii**

---

Doctorand: **Călin Schiau**

---

Conducător de doctorat: Prof. Dr. **Sorin Marian Dudea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	17
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	19
<b>1. Epidemiologie</b>	
1.1. Date demografice	21
1.2. Etiologie	21
<b>2. Cardiomiopatii - patologii</b>	
2.1. Clasificare	21
2.2. Simptome	22
2.3. Factori de risc	22
2.4. Teste diagnostice	22
2.5. Fibroza miocardică – substratul aritmogen al cardiomiopatiilor	22
<b>3. Cardiomiopatii - tratament</b>	
3.1. Tratament medicamentos și chirurgical	23
3.2. Dispozitive medicale	23
3.3. Moartea cardiaca subită	24
3.3.1. Definiție și factori de risc	24
3.3.2. Prevenție primară	24
3.3.3. Prevenție secundară	25
<b>4. Cardiomiopatii - Imagistică</b>	
4.1. Ecocardiografia	26
4.2. Imagistică prin rezonanță magnetică	26
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	29
<b>1. Obiective generale. Ipoteza de lucru</b>	31
<b>2. Metodologie generală de cercetare</b>	32
2.1. Standardul de referință	32
2.2. Protocol examinare IRM	32
2.3. Protocol examinare Ecocardiografică	33
2.4. Analiza imaginilor	34

2.5. Analiza statistică	35
<b>3. Studiul I. Imagistica prin rezonanța magnetică cardiacă: contribuția în explorarea cardiomiopatiilor</b>	
3.1. Informații generale	35
3.2. Tehnica IRM cardiac	36
3.2.1 Priza tardivă a substanței de contrast	36
3.2.2 T1 și T2 mapping	37
3.3. IRM cardiac în cardiomiopatia ischemică	38
3.4. IRM cardiac în cardiomiopatia non-ischemică	40
3.4.1 Cardiomiopatia Dilatativă (CMD)	40
3.4.2 Cardiomiopatia Hipertrofică (CMH)	41
3.4.3 Miocardita	42
3.4.4 Amiloidoza	43
3.4.5 Sarcoidoza	43
3.4.6 Cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept	44
3.4.7 Non-compactarea miocardică	44
3.4.8 Cardiomiopatia Takotsubo	44
3.5 Limite și contraindicații ale IRM cardiac	45
<b>4. Studiul II. Fibroza miocardică ca predictor al aritmiilor ventriculare la pacientii cu cardiomiopatie non-ischemică</b>	
4.1. Introducere	45
4.2. Ipoteza de lucru	46
4.3. Material și Metodă	46
4.4. Rezultate	50
4.5. Discuții	54
4.6. Concluzii	56
<b>5. Studiul III. Evaluarea prin rezonanță magnetică a fracției de ejeție versus evaluarea ecocardiografică în vederea stabilirii eligibilității implantării unui cardiodefibrilator</b>	
5.1. Introducere	57
5.2. Ipoteza de lucru	57
5.3. Material și Metodă	58
5.4. Rezultate	60
5.5. Discuții	67
5.6. Concluzii	70

## REFERINȚE

**Cuvinte cheie:** imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă; priza tardivă substanță de contrast; ecocardiografie; cardiomiopatie ischemică și nonischemică; fibroza miocardică; fracție de ejeție; moarte cardiacă subită; cardiodefibrilator implantabil.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Cardiomiopatiile sunt definite ca un grup heterogen de afecțiuni ale miocardului asociate cu disfuncții mecanice și/sau electrice, care pot fi însoțite de hipertrofie sau dilatare, având diverse cauze, adesea genetice, în absența hipertensiunii arteriale, a bolii valvulare, a bolii coronariene sau a unei boli cardiace congenitale. Leziunile miocardice pot fi, de asemenea, o manifestare a unei afecțiuni sistemice.

Cardiomiopatiile sunt relativ frecvente, afectând până la 50% dintre pacienții cu istoric de moarte cardiacă subită în copilărie sau adolescență, respectiv un număr semnificativ dintre candidații pentru transplant cardiac.

Cele mai frecvente cardiomiopatii sunt cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia restrictivă și displazia aritmogenă de ventricul drept.

Cardiomiopatiile sunt clasificate în 2 grupe conform Asociației Americane de Cardiologie, și anume: primare (genetice/mixte/dobandite) și secundare. Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) clasifică cardiomiopatiile ținând cont de mecanismul fiziopatologic. Potrivit ESC, acestea se împart în: cardiomiopatie dilatativă (DCM), cardiomiopatie hipertrofică (HCM), cardiomiopatie restrictivă (RCM), cardiomiopatie/displazie de ventricul drept (ARVC), cardiomiopatii specifice și cardiomiopatii neclasificabile.

Imagistica cardiacă a devenit o componentă de bază a oricărei investigații cardiace de rutină, deoarece este capabilă să detecteze manifestările precoce ale bolii și este capabilă să ofere cuantificare precisă și obiectivă a anomaliilor cardiovasculare.

Tehnicile imagistice moderne, cum ar fi ecocardiografia și imagistica prin rezonanță magnetică, sunt capabile să ofere informații despre funcția și structura inimii, obținând date despre dimensiunea camerelor cardiace, grosimea peretelui și anomaliile de mișcare, fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), funcția diastolică, volum sistolic și debit cardiac, estimări presionale, depistarea fibrozei miocardice sau a țesutului infarctat.

Ecocardiografia este o metodă imagistică indispensabilă în evaluarea cardiomiopatiilor. Principalele avantaje sunt că este o metodă de imagistică

neiradiantă și neinvazivă, are capacitatea de a oferi imagini în timp real, o rezoluție foarte bună și este, de asemenea, accesibilă, portabilă și cost-eficientă.

Rezonanța magnetică cardiacă este o metodă imagistică de înaltă performanță, neinvazivă și neradiantă, din ce în ce mai utilizată în ultimii ani în evaluarea cardiomiopatiilor. Oferă o evaluare optimă țesuturilor moi și o explorare în dinamică care oferă posibilitatea unei evaluări funcționale. Rolul acestei metode este în continuă evoluție, iar compararea ei cu ecocardiografia este un aspect care trebuie luat în considerare.

Implantarea unui cardiodefibrilator (ICD) implantabil a redus semnificativ mortalitatea la acești pacienți, dar majoritatea pacienților selectați conform ghidurilor actuale nu beneficiază cu adevărat de aceasta terapie.

În prezent, singura anomalie structurală prevăzută în ghidurile de practică pentru prevenirea MCS este fracția de ejeție a ventriculului stâng, dar nu este reprezentativă pentru substratul patogenetic, fiind cu sensibilitate și specificitate reduse.

IRM cardiac este acceptată ca modalitate de referință pentru evaluarea FEVS și caracterizarea țesutului miocardic (și implicit a fibrozei miocardice ca substrat aritmic), putând clasifica mai precis pacienții care ar beneficia de implantarea unui CDI în comparație cu ecocardiografia. Prezența și dispoziția fibrozei miocardice este evidențiată prin captarea tardivă a gadoliniumului (LGE) vizualizată prin IRM cardiac, fiind în prezent metoda neinvazivă de elecție. La pacienții fără LGE, histopatologia confirmă absența sau prezența fibrozei.

Fibroza miocardică este fundamentală în patogenia insuficienței cardiace, indiferent de etiologie. Detectarea și cuantificarea exactă a fibrozei miocardice este esențială pentru înțelegerea fiziopatologiei, investigarea posibilelor terapii și predicția prognosticului.

Obiectivul principal al acestei teze a fost evaluarea rolului IRM cardiac în stabilirea criteriilor de eligibilitate pentru terapia cu CDI, la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau non-ischemică, utilizată în prevenția primară sau secundară a MCS. Scopul principal a fost obținerea unor parametri cuantificabili, care să permită realizarea unei corelații clinico-imagistice mai precise pentru a crește rigoarea selecției terapiei cu CDI, scopul final fiind creșterea calității vieții și a ratei de supraviețuire.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

Scopul acestei teze a fost de a crea o evaluare multimodală a cardiomiopatiilor, incluzând IRM cardiac și caracteristicile morfologice ecocardiografice, caracteristicile prizei tardive a gadoliniumului și corelarea acestora cu riscul de aritmie ventriculară și moarte subită cardiacă, pentru a stabili diagnosticul precoce și o mai bună eligibilitate pentru terapia cu CDI, urmărind o abordare personalizată.

În primul articol am trecut în revistă cunoștințele actuale privind IRM cardiac și aplicațiile sale în analiza cardiomiopatiilor. IRM cardiac este un instrument indispensabil, cu eficiență dovedită, capabil să ofere diagnosticul

diferențial între cardiomiopatia ischemică și nonischemică sau să stabilească etiologia în cardiomiopatiei nonischemice. Aceste constatări au o valoare prognostică, pot ghida planul de management al pacientului și, dacă este necesar, pot evalua răspunsul la tratament. Prin urmare, această tehnică ar trebui să facă parte din orice investigație de rutină a diferitelor cardiomiopatii.

În al doilea studiu am evaluat relația dintre caracteristicile fibrozei miocardice (procent din masa miocardică, localizare, heterogenitate), evaluate printr-o metodă neinvazivă precum IRM cardiac, și aritmia ventriculară, la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică. De asemenea, am studiat valoarea prognostică și dacă există o relație statistic semnificativă între FEVS și frecvența evenimentelor aritmice, pornind de la faptul că în prezent FEVS este un criteriu important în introducerea terapiei cu CDI. Au fost evaluate: extrasistole ventriculare și/sau tahicardia ventriculară înregistrate prin monitorizare Holter 24 de ore, caracteristicile fibrozei miocardice (procent, heterogenitate, localizare, extensie transmurală), FEVS măsurată prin IRM cardiac, vârsta, cardiomiopatie ischemică asociată și tipul bolii cardiace. Concluziile studiului ar trebui să permită obținerea unui nou criteriu pentru terapia CDI, cuantificabil, bazat pe informațiile obținute prin IRM cardiac.

În al treilea studiu am reușit să evaluăm concordanța dintre ecocardiografie și IRM cardiac efectuate la pacienții cu NICM în ceea ce privește FEVS, EDV și ESV, iar apoi am comparat concordanța dintre cele două metode în vederea inițierii terapiei cu CDI bazându-ne pe valorile prag actuale.

Obiectivul acestui studiu a fost de a investiga impactul potențial al măsurării FEVS, prin 2DE în comparație cu IRM cardiac, asupra eligibilității terapiei cu CDI. Constatările acestui studiu ar trebui să permită o alegere mai rafinată a terapiei CDI, având implicații decisive asupra prevenirii decesului de cauză cardiacă, asupra tratamentului și îmbunătățirii calității vieții.

Scopul prezentei teze a fost de a evalua rolul IRM cardiac în stabilirea criteriilor de eligibilitate pentru terapia CDI la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau non-ischemică în prevenția primară sau secundară a aritmiilor ventriculare cu potențial fatal, respectiv a morții cardiace subite.

## **Studiul I. Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: contribuția în explorarea cardiomiopatiilor**

Primul studiu a fost o analiză sistematică a studiilor prezente în literatură. Am trecut în revistă cunoștințele actuale cu privire la IRM cardiac și aplicațiile sale în investigarea cardiomiopatiei.

IRM cardiac este un instrument indispensabil, cu eficiență dovedită, capabil să ofere diagnosticul diferențial între cardiomiopatia ischemică și cea nonischemică sau să stabilească etiologia în cazul celei de cauză nonischemică. Aceste constatări au o valoare prognostică, pot ghida planul de management al pacientului și, dacă este necesar, pot evalua răspunsul la tratament. Prin urmare, această tehnică ar trebui să facă parte din orice investigație de rutină a diferitelor cardiomiopatii.

## **Scop și obiective:**

Imagistica prin rezonanță magnetică este o metodă neinvazivă și neiradiantă, complementară ecografiei cardiace în evaluarea bolilor cardiovasculare și implicit a cardiomiopatiilor. Deși nu este o metodă imagistică de primă intenție, este superioară în evaluarea volumelor cardiace, a fracției de ejeție a ventriculului stâng, în analiza dischineziei peretelui cardiac și a caracteristicilor țesutului miocardic cu și fără utilizarea unui agent de contrast. Scopul acestei lucrări este de a trece în revistă cunoștințele actuale privind imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară și aplicațiile acesteia în analiza cardiomiopatiei.

## **Metode:**

Pentru a crea această analiză sistematică, articole relevante au fost căutate și analizate utilizând termeni MeSH precum: „cardiac magnetic resonance imaging”, „cardiomyopathy”, „myocardial fibrosis”. Au fost căutate în trei baze de date internaționale principale: PubMed, Web of Science și Medscape. Am efectuat o analiză axată pe indicațiile actuale ale IRM cardiac în cardiomiopatiile, atât comune, cât și rare, de tip ischemic și nonischemic.

## **Rezultate:**

IRM cardiac are un rol foarte important în diagnosticul, evaluarea și prognosticul cardiomiopatiilor comune (dilatativa, hipertrofica sau inflamatorii) sau a altora mai rare (amiloidoza cardiacă, displazia aritmogenă de ventricul drept, noncompactarea miocardică sau cardiomiopatia Takotsubo), deoarece reprezintă standardul de aur pentru evaluarea fracției de ejeție, a volumelor cardiace și a masei ventriculare. Tehnicile IRM cardiac, cum ar fi priza tardivă de gadolinium, cartografierea T1 și T2, și-au dovedit utilitatea, ajutând la diferențierea dintre cardiomiopatia ischemică (captare subendocardică) și nonischemică (captare non subendocardică) sau, de asemenea, la stabilirea etiologiei. O altă caracteristică importantă a acestei tehnici imagistice este că poate stabili viabilitatea miocardică, deci șansa refacerii contractile după revascularizare. Această caracteristică se bazează pe extinderea transmurală a LGE, grosimea peretelui ventriculului stâng și evaluarea rezervei contractile după administrarea de dobutamină în doză mică.

## **Studiul II. Fibroza miocardică ca predictor al aritmiilor ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică**

### **Ipoteza de lucru**

Scopul studiului a fost de a evalua relația dintre caracteristicile fibrozei miocardice (procent, localizare, heterogenitate), evaluate printr-o metodă neinvazivă precum IRM cardiac, respectiv aritmia ventriculară extrasistolica la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică.

### **Material și Metodă**

Acest studiu de cohortă prospectiv a inclus 173 de pacienți consecutivi evaluați într-un institut regional de cardiologie între septembrie 2017 și august 2019. În plus, am inclus și pacienți din fișele spitalului în perioada august 2016 și septembrie 2017.

Toți subiecții au fost supuși examinării prin IRM cardiac pe un aparat de 1,5 T (sistem RMN Avanto – Siemens Medical Systems, Erlangen, Germania) cu o bobină cu opt elemente. A fost utilizată monitorizarea cardiacă prin ECG, cu scanare de tip retrospective. Apnee de 10 până la 15 s pentru evaluarea volumelor cardiace și a funcției sistolice.

### **Rezultate și discuții**

Prezentul studiu oferă un sprijin suplimentar pentru utilitatea predictivă a cuantificării LGE la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică (NICM). Studiul a reușit să obiectiveze că: i) fibroza miocardică a fost o caracteristică comună în NICM; ii) indiferent de etiologia cardiomiopatiei, a existat o asociere între aritmiile ventriculare și prezența, procentul (valoarea prag de 15% din masa miocardică) și localizarea specifică a fibrozei; iii) nu a fost observată o asociere semnificativă între FEVS și aritmiile ventriculare. De asemenea, nu a fost observată nicio asociere semnificativă cu clasa NYHA.

Punctele forte ale studiului nostru sunt reprezentate de numărul mare de subiecți, care este mai mare decât cel al multor alte studii efectuate pe această temă. De asemenea, fibroza miocardică a fost evaluată cantitativ. Mai mult, pe lângă evaluarea relației dintre gradul de fibroză și aritmiile ventriculare, s-a verificat și localizarea și heterogenitatea fibrozei, care s-au dovedit a fi importante.

În ceea ce privește limitările, fibroza miocardică difuză nu a fost analizată, prin tehnici precum cartografierea T1 sau calculul fracției volumului extracelular. LGE evaluează doar fibroza distribuită într-un regional, și nu difuz. Fibroza miocardică difuză poate, de asemenea, să influențeze dezvoltarea aritmiilor ventriculare. O limitare a tehnicii IRM o reprezintă contraindicațiile sale absolute și relative specifice sau legate de injectarea de contrast. În plus, au fost mai mulți pacienți cu aritmii semnificative care au generat artefacte semnificative de achiziție, examinarea nefiind interpretabilă.

## **Studiul III. Evaluarea prin rezonanță magnetică a fracției de ejeție versus evaluarea ecocardiografică în vederea stabilirii eligibilității implantării unui cardiodefibrilator**

### **Ipoteza de lucru**

Scopul acestui studiu a fost de a investiga impactul potențial al efectuării ecocardiografiei bidimensionale (2DE) în comparație cu rezonanța magnetică cardiovasculară (CMR) pentru a măsura fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), cu impact asupra eligibilității terapiei cu cardio-defibrilator implantabil (CDI).

### **Material și Metodă**

S-a realizat un studiu de cohortă prospectiv pe pacienți consecutivi, evaluați în perioada august 2016 – august 2019. Cohorta de studiu (n = 166) a fost formată din pacienți cu patologie cardiacă care au fost supuși examinărilor 2DE și IRM în timpul spitalizării într-un spital regional din România.

Toate imaginile 2DE au fost achiziționate pe același dispozitiv - un aparat Vivid S70 (GE Healthcare, Horten, Norvegia) folosind un traductor 2D (M5S).



Toate imaginile au fost obținute în ferestre apicale cu patru și, respectiv, două camere, standard parasternal în ax lung și scurt. Toate imaginile au fost analizate de diferiți medici primari, cu experiență, care nu cunoșteau rezultatele obținute la IRM cardiac.

Toți subiecții au fost supuși scanărilor IRM pe același dispozitiv – un sistem RMN Avanto 1,5-T (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germania). A fost folosit un dispozitiv de tip bobină cu opt elemente. A fost utilizată monitorizarea cardiacă prin ECG, cu scanare de tip retrospectivă. Apnee de 10 până la 15 s pentru evaluarea volumelor cardiace și a funcției sistolice.

## **Rezultate și discuții**

În prezentul studiu am reușit să evaluăm concordanța dintre ecocardiografie și IRM cardiac efectuate la pacienții cu NICM în ceea ce privește FEVS, EDV și ESV, iar apoi am comparat concordanța dintre cele două metode în vederea inițierii terapiei cu CDI bazându-ne pe valorile prag actuale.

Măsurătorile 2DE au arătat diferențe importante în comparație cu IRM cardiac, în special atunci când se evaluează EDV LV și ESV LV, și diferențe mai mici atunci când se evaluează FEVS. Limitele de concordanță sunt importante din punct de vedere clinic pentru toate cele patru măsurători.

Concordanța dintre 2DE și IRM în recomandarea unui ICD pe baza pragurilor utilizate în mod obișnuit de 35% și 30% nu este perfectă, rezultând atât supraestimarea necesității de implantare, cât și mai ales subestimarea necesității de implantare. Acestea pot avea implicații grave asupra prognosticului pacienților care sunt evaluați pentru eligibilitatea acestei terapii, cu implicații asupra calității vieții și prevenirii deceselor de cauză cardiacă. Prezentul studiu sugerează că 2DE nu este o metodă adecvată pentru evaluarea FEVS pentru eligibilitatea ICD.

Printre punctele forte ale studiului se numără: cohortă mai mare în comparație cu alte studii care au ales să abordeze acest subiect. Studiul de față a folosit o metodă mai adecvată pentru a evalua erorile și limitele de concordanță în cadrul Bland-Altman, în comparație cu alte studii din literatură, deoarece a folosit metode neparametrice pentru aceste estimări. Evaluările FEVS de către 2DE au fost evaluate de mai mulți cititori (medicii curanți), care nu cunoșteau obiectivele studiului, un cadru mult mai apropiat practica clinică curentă - o abordare pragmatică. Acesta este un punct important, deoarece rezultatele acestui studiu sunt mai generalizabile la practica curentă din spitale, unde cei care efectuează ecocardiografie au experiențe diferite.

În ceea ce privește limitările, studiul de față nu a fost conceput pentru a evalua impactul real al IRM, ci pentru a explora impactul potențial al acestuia. Numai studiile clinice randomizate pot evalua efectul pe termen lung al utilizării ecocardiografiei sau IRM pentru eligibilitatea CDI. Cu toate acestea, acest studiu oferă informații cu potențiale implicații clinice pentru pacienții cu cardiomiopatie. Timpul dintre cele două investigații a fost de aproximativ 3 zile. Nu am evaluat variabilitatea intra și inter-observator pentru FEVS măsurată prin IRM, dar alte studii au arătat că coeficientul de corelație pentru acest parametru este foarte mare.

## Concluzii generale

Această teză a fost elaborată pe baza a trei studii separate care evaluează performanța tehnicii IRM cardiac în diagnosticul, prognosticul și decizia terapeutică a pacienților cu cardiomiopatii.

În acest sens, prima lucrare a trecut în revistă stadiul actual al cunoașterii privind rolul deosebit de important al IRM în evaluarea cardiomiopatiilor. Al doilea studiu analizează relația dintre caracteristicile fibrozei miocardice (procent, localizare, heterogenitate), evaluate printr-o metodă noninvazivă precum IRM cardiac, cu aritmia ventriculară extrasistolică, la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică. Al treilea studiu analizează impactul potențial al efectuării ecocardiografiei bidimensionale în comparație cu rezonanța magnetică cardiovasculară pentru măsurarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng, cu impact asupra eligibilității terapiei cu cardio-defibrilator implantabil.

Următoarele reprezintă principalele rezultate ale cercetării prezente:

1. Disponibilitatea examinării IRM a crescut în ultimii ani, utilizarea acesteia trebuind să devină o rutină, ori de câte ori este posibil.
2. Tipul de cardiomiopatie și clasa NYHA au fost similare între pacienții cu și fără aritmie ventriculară extrasistolică.
3. Masa și procentul de fibroză au fost statistic semnificativ mai mari în grupul cu aritmie ventriculară extrasistolică.
4. Dimensiunea septului a fost semnificativ statistic mai mare în grupul fără aritmie ventriculară extrasistolică. Prezența fibrozei în pereții laterali sau septali și a fibrozei mediomiocardice au fost semnificativ statistic mai frecvente în grupul cu aritmie ventriculară extrasistolică.
5. Heterogenitatea fibrozei miocardice, localizarea și FEVS măsurate prin IRM cardiac nu au fost statistic semnificativ asociate cu episoadele de aritmie ventriculară extrasistolice.
6. Valorile obținute folosind 2DE și IRM se corelează bine, dar 2DE tinde să subestimeze volumele VS. În evaluarea comparativă a măsurătorilor efectuate de IRM și 2DE, variabilitatea a crescut pe măsură ce a crescut și media dintre cele două metode.
7. Măsurătorile 2DE au diferențe importante în comparație cu IRM, în special atunci când se evaluează EDV VS și ESV VS, și diferențe mai mici atunci când se evaluează FEVS. Limitele de concordanță sunt importante din punct de vedere clinic pentru toate cele patru măsurători.
8. Concordanța dintre 2DE și IRM în recomandarea terapiei cu CDI, la valorile prag utilizate în prezent de 35%, sau pe baza noii valori prag propuse de 30%, nu este perfectă, rezultând atât supraestimarea necesității de implantare, cât și mai ales subestimarea nevoii de implantare a unui CDI.

---

PhD Thesis

# **The contribution of magnetic resonance imaging in establishing the criteria for the introduction of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiomyopathies**

---

PhD Student: **Călin Schiau**

---

PhD Scientific Coordinator: Prof. Dr. **Sorin Marian Dudea**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

<b>INTRODUCTION</b>	17
<b>CURRENT STATE OF THE ART</b>	19
<b>1. Epidemiology</b>	
1.1. Demographic data	21
1.2. Etiology	21
<b>2. Cardiomyopathies - pathology</b>	
2.1. Classification	21
2.2. Clinical symptoms	22
2.3. Risk factors	22
2.4. Diagnostic tests	22
2.5. Myocardial fibrosis – the arrhythmogenic substrate of cardiomyopathies	22
<b>3. Cardiomyopathies - treatment</b>	
3.1. Drug and surgical treatment	23
3.2. Device therapy	23
3.3. Sudden cardiac death	24
3.3.1. Definition and risk factors	24
3.3.2. Primary prevention	24
3.3.3. Secondary prevention	25
<b>4. Cardiomyopathies - Imaging assessment</b>	
4.1. Echocardiography	26
4.2. Cardiac magnetic resonance imaging	26
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	29
<b>1. Work hypothesis and objectives</b>	31
<b>2. General methodology</b>	32
2.1. Reference standard	32
2.2. MRI examination protocol	32
2.3. Ultrasonography examination protocol	33
2.4. Image analysis	34
2.5. Statistical analysis	35
<b>3. Study I. Cardiovascular magnetic resonance: contribution to the exploration of cardiomyopathies</b>	

3.1. General information	35
3.2. CMR techniques	36
3.2.1 Late Gadolinium enhancement	36
3.2.2 T1 and T2 mapping	37
3.3. CMR in ischemic cardiomyopathy	38
3.4 CMR in nonischemic cardiomyopathies	40
3.4.1 Dilated cardiomyopathy (DCM)	40
3.4.2 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	41
3.4.3 Myocarditis	42
3.4.4 Amyloidosis	43
3.4.5 Sarcoidosis	43
3.4.6 Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	44
3.4.7 Non-compaction cardiomyopathy	44
3.4.8 Takotsubo cardiomyopathy	44
3.5 Limitations and contraindications of CMR	45

#### **4. Study II. Myocardial fibrosis as a predictor of ventricular arrhythmias in patients with non-ischemic cardiomyopathy**

4.1. Introduction	45
4.2. Work Hypothesis	46
4.3. Material and Method	46
4.4. Results	50
4.5. Discussion	54
4.6. Conclusions	56

#### **5. Study III. Magnetic resonance assessment of ejection fraction versus echocardiography for cardioverter-defibrillator implantation eligibility**

5.1. Introduction	57
5.2. Work hypothesis	57
5.3. Materials and methods	58
5.4. Results	60
5.5. Discussions	67
5.6. Conclusions	70

#### **6. General conclusions**

#### **7. Originality and innovative contribution**

**Keywords:** cardiovascular magnetic resonance imaging; late gadolinium enhancement; echocardiography; ischemic and nonischemic cardiomyopathy; myocardial fibrosis; ejection fraction; Sudden cardiac death; Implantable cardioverter-defibrillator.

## CURRENT STATE OF THE ART

Cardiomyopathies are defined as a heterogeneous group of myocardial diseases associated with mechanical and / or electrical dysfunction, which may be accompanied by hypertrophy or dilation, having various causes, often genetic, in the absence of hypertension, valvular disease, coronary artery disease and congenital heart disease. The myocardial damage may also be a manifestation of systemic disorder.

Cardiomyopathies are more common than expected, affecting up to 50% of patients with sudden cardiac death (SCD) in childhood or adolescence and a significant number of the candidates for a heart transplant.

The most frequently encountered cardiomyopathies are dilated cardiomyopathy (DCM), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), restrictive cardiomyopathy (RCM) and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).

Cardiomyopathies can be classified into 2 groups according to the American Heart Association (AHA), namely: primary (genetic / mixed / acquired) and secondary. The European Society of Cardiology (ESC) classifies the cardiomyopathies taking into account the pathophysiological mechanism. According to ESC, they are divided into: dilated cardiomyopathy (DCM), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), restrictive cardiomyopathy (RCM), right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D), specific cardiomyopathies and non-classifiable CM.

Cardiac imaging has become a very important tool of any routine cardiac investigation as it is capable of detecting early disease manifestations, and is able to provide accurate and objective quantification of cardiovascular abnormalities.

The modern advanced imaging techniques such as echocardiography and magnetic resonance imaging are able to provide information about heart function and structure, obtaining data about the size of cardiac chambers, wall thickness and motion abnormalities, left ventricular ejection fraction (LVEF), diastolic function, stroke volume (SV) and cardiac output (CO), pressure estimations, detection of myocardial fibrosis or infarcted tissue.

Echocardiography is an indispensable imaging method in cardiomyopathies assessment. The main advantages are that it is a non-irradiating and noninvasive

imaging method, has the ability to provide realtime images, a very good resolution and is also accessible, portable and cost effective.

Cardiac magnetic resonance is a high-performance imaging method, non-invasive and non-radiant, increasingly used in recent years in the evaluation of cardiomyopathies. It offers improved soft tissue definition and dynamic exploration that provides functional assessment. The role of this method is constantly evolving and its comparison with echocardiography is an aspect that needs to be considered. Therefore, we performed an extensive literature research and two clinical studies that summarizes the current knowledge on these widely used methods and their potential role in the diagnosis, prognosis and therapy of cardiomyopathies.

Implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) has significantly reduced mortality in these patients, but most of the selected patients according to current guidelines do not really benefit from it.

At present, the only structural abnormality provided in the practice guidelines for SCD prevention is left ventricular ejection fraction (LVEF), but it is not representative of the pathogenetic substrate, being insensitive and nonspecific.

CMR is accepted as the modality of choice for LVEF assessment and myocardial tissue characterization (and implicitly of myocardial fibrosis as an arrhythmic substrate), being able to classify more accurately patients who benefit from ICD implantation than echocardiography. The presence and pattern of myocardial fibrosis is highlighted by late gadolinium enhancement (LGE) using CMR, being presently the noninvasive method of choice. In patients with no LGE, histopathology confirms the absence or presence of fibrosis.

Myocardial fibrosis is fundamental in the pathogenesis of heart failure, regardless of etiology. Accurate detection and quantification of myocardial fibrosis is critical to understanding pathophysiology, investigating possible therapies and predicting prognosis.

The main objective of this thesis was to evaluate the role of CMR in establishing eligibility criteria for ICD therapy, in patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy, used in primary or secondary prevention of SCD. The main purpose was to obtain quantifiable parameters, which could allow the realization of a more accurate clinical-imaging correlation in order to increase the rigor of the selection of therapy with ICD, the ultimate goal being to increase the quality of life and the survival rate.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

The aim of this thesis was to create a multimodal assessment of cardiomyopathies, including CMR and echocardiographic morphological features, late gadolinium enhancement characteristics and their correlation with the risk of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death, in order to establish early diagnosis and better eligibility for ICD therapy, aiming for a personalized approach.

In the first article we reviewed the current knowledge regarding CMR and its applications in cardiomyopathy analysis. CMR is an indispensable tool, with proven efficiency, capable of providing the differential diagnosis between ischemic and

nonischemic cardiomyopathy or establishing the etiology in the nonischemic type [4]. These findings have a prognostic value, they may guide the patient management plan and, if necessary, can evaluate treatment response. Therefore, this technique should be part of any routine investigation of various cardiomyopathies.

In the second study we evaluate the relationship between myocardial fibrosis characteristics (percentage, localization, heterogeneity), evaluated by a non-invasive method such as CMR, with the extrasystolic ventricular arrhythmia, in patients with non-ischemic cardiomyopathy. Also, we studied the prognostic value and if there is a statistical relationship between LVEF and the frequency of arrhythmic events, starting from the fact that currently LVEF is an important criterion in the introduction of ICD therapy [41]. The following were assessed: ventricular extrasystoles and/or ventricular tachycardia as recorded by 24h Holter monitoring, the myocardial fibrosis characteristics (percentage, heterogeneity, localization, transmural extension), LVEF measured by CMR scans, the age, ischemic cardiomyopathy and heart disease type. The findings of the study should allow a new criterion for ICD therapy based on CMR findings.

In the third study we managed to assess the agreement of 2DE and CMR performed in patients with NICM regarding the LVEF, EDV and ESV, and then we compared the agreement of the two methods for initiation of implantable cardioverter defibrillator (ICD) based on the classical LVEF cutoffs. The aim of this study was to investigate the potential impact of performing 2DE compared to CMR for LVEF on ICD eligibility. The findings of the study should allow a more refined choice of ICD therapy, having serious implications on the prevention of death events, treatment and quality of life.

The scope of the present thesis was to evaluate the role of CMR in establishing eligibility criteria for ICD therapy in patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy in the primary or secondary prevention of potentially fatal ventricular arrhythmias, respectively SCD.

### **Study I. Cardiovascular magnetic resonance: contribution to the exploration of cardiomyopathies**

The first study was a narrative review. We reviewed the current knowledge regarding CMR and its applications in cardiomyopathy analysis.

CMR is an indispensable tool, with proven efficiency, capable of providing the differential diagnosis between ischemic and nonischemic cardiomyopathy or establishing the etiology in the nonischemic type. These findings have a prognostic value, they may guide the patient management plan and, if necessary, can evaluate treatment response. Therefore, this technique should be part of any routine investigation of various cardiomyopathies.

#### **Background and aims:**

Magnetic resonance imaging is a non-invasive and nonirradiating imaging method, complementary to cardiac ultrasound in the assessment of cardiovascular disease and implicitly of cardiomyopathies. Although it is not a first intention imaging method, it is superior in the assessment of cardiac volumes, left ventricular



ejection fraction, in the analysis of cardiac wall dyskinesia and myocardial tissue characteristics with and without using a contrast agent. The purpose of this paper is to review the current knowledge regarding cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) and its applications in cardiomyopathy analysis.

### **Methods:**

In order to create this review, relevant articles were searched and analyzed by using MeSH terms such as: “cardiac magnetic resonance imaging”, “cardiomyopathy”, “myocardial fibrosis”. Three main international databases PubMed, Web of Science and Medscape were searched. We carried out a narrative review focused on the current indications of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardiomyopathies, both common and rare, of ischemic and nonischemic types.

### **Results:**

Cardiac magnetic resonance imaging has a very important role in the diagnosis, assessment and prognosis of common cardiomyopathies (the dilated, hypertrophic and inflammatory types) or other rarer ones (amyloidosis, arrhythmogenic right ventricular, non-compaction or Takotsubo cardiomyopathy), as it represents the gold standard for evaluating the ejection fraction, ventricular volumes and mass. CMR techniques, such as late gadolinium enhancement, T1 and T2 mapping have proven their usefulness, helping differentiate between ischemic (subendocardial enhancement) and nonischemic cardiomyopathy (varied pattern) or also establish the etiology. Another important feature of this imaging technique is that it can establish the myocardial viability, thus the chance of contractile recovery after revascularization. This feature is based on the transmural extent of LGE, left ventricle wall thickness and the assessment of the contractile reserve after administration of low dose dobutamine.

## **Study II. Myocardial fibrosis as a predictor of ventricular arrhythmias in patients with non-ischemic cardiomyopathy**

### **Work hypothesis**

The aim of the study was to assess the relationship between myocardial fibrosis characteristics (percentage, localization, heterogeneity), evaluated by a non-invasive method such as CMR, with the extra systolic ventricular arrhythmia in patients with non-ischemic cardiomyopathy.

### **Material and Method**

This prospective cohort study included 173 consecutive patients assessed in a regional Cardiology Institute between September 2017 and August 2019. Furthermore, we included patients from the hospital records between August 2016 and September 2017.

All subjects underwent CMR scans in a 1.5- scanner (Avanto MRI system – Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) with an eight-element phased-array surface coil. Retrospective electrocardiographic gating was used during a breathhold of 10 to 15 s for cardiac volumes and systolic function assessment.

## **Results and Discussion**

The present study provides further support for the predictive utility of LGE quantification in patients with non-ischemic cardiomyopathy (NICM). The study succeeded to objectify that: i) myocardial fibrosis was a common feature in NICM; ii) regardless of cardiomyopathy etiology, there was an association between ventricular arrhythmias and the presence, percentage (threshold value of 15% of myocardial mass), and specific location of fibrosis; iii) a significant association between LVEF or and ventricular arrhythmias was not observed. Likewise, no significant association was observed with the NYHA class.

The strengths of our study are represented by its number of subjects, which is higher than that of many other studies carried out on this topic. Also, myocardial fibrosis was evaluated quantitatively. Moreover, besides assessing the fibrosis degree relation with arrhythmias, it also checked the location and heterogeneity of fibrosis, which were found to be important.

Regarding limitations, the diffuse myocardial fibrosis has not been analysed, through techniques such as T1 mapping and extracellular volume fraction calculation. LGE only assesses fibrosis distributed in a regional pattern. Diffuse myocardial fibrosis is also likely to influence the development of ventricular arrhythmias. A limitation of the CMR technique is its specific absolute and relative contraindications or related to contrast injection. In addition, there were several patients with significant arrhythmias who generated significant acquisition artefacts, the CMR examination not being interpretable. Since this study is observational in nature, residual confounding cannot be ruled out. To minimize this bias, we adjusted the regression for known important confounders.

## **Study III. Magnetic resonance assessment of ejection fraction versus echocardiography for cardioverter-defibrillator implantation eligibility**

### **Work hypothesis**

The aim of this study was to investigate the potential impact of performing twodimensional echocardiography (2DE) compared to cardiovascular magnetic resonance (CMR) for left ventricular ejection fraction (LVEF) on implantable cardioverter defibrillator (ICD) eligibility.

### **Material and Method**

A prospective cohort study on consecutive patients was performed, evaluated between August 2016 and August 2019. The study cohort (n = 166) consisted of clinical patients who underwent 2DE and CMR examinations during hospitalization in a tertiary regional hospital from Romania.

All 2DE images were acquired on the same device—a Vivid S70 scanner (GE Healthcare, Horten, Norway) using a 2D matrix array transducer (M5S). All images were obtained in the apical four- and two-chamber, respectively, standard parasternal long- and short-axis views. All cine-loops were analyzed by different experienced senior physicians unaware of the CMR results.

All subjects underwent CMR scans on the same device—a 1.5-T Avanto MRI scanner system (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). An eight-element phased-array surface coil device was used. Retrospective electrocardiographic

(ECG) gating was used, a breath-hold of 10 to 15 s for LV volumes and LVEF assessment being needed.

## **Results and Discussion**

In the present study, we managed to assess the agreement of 2DE and CMR performed in patients with NICM regarding the assessment of LVEF, EDV and ESV, and then we compared the agreement of the two methods for initiation of ICD based on the classical LVEF cutoffs.

2D echocardiography measurements have important differences when compared to CMR, especially when assessing EDV LV and ESV LV, and smaller differences when assessing LVEF. The limits of agreement are clinically important for all the four measurements.

The agreement between echocardiography and CMR in recommending an ICD based on commonly used thresholds of 35% and 30% is not perfect, resulting in both overestimation of the need for implantation and especially the underestimation of the need for implantation. These can have serious implications on the outcomes of patients that are assessed for eligibility for an intervention, with implications on the quality of life and the prevention of death events. The present study suggests that 2D echocardiography is not a suitable method for the assessment of LVEF for ICD eligibility.

Among the study strengths are: this article is distinguished by a larger cohort compared to other studies that have chosen to address this topic. The present study used a more appropriate method to assess the bias and limits of agreement in the Bland–Altman framework, compared to other studies in the literature, since it used nonparametric methods for these estimations. LVEF assessments by 2DE were evaluated by multiple readers (the physicians that were treating their patients) who were unaware of the study objectives, a setting much closer to the common clinical practice—a pragmatic approach. This is an important point, since the results of this study are more generalizable to the current practice in hospitals, where those who perform echocardiography have different experiences.

Regarding limitations, the present study was not designed to assess the real impact of CMR, but to explore its potential impact. Only randomized clinical trials can assess the long-term effect of using echocardiography or CMR for ICD eligibility. Nevertheless, this study signals a situation with far-reaching clinical implications for cardiomyopathy patients. There are inherent limitations of transthoracic 2DE and CMR. The time between the two investigations was about 3 days. We did not assess intra and inter-observer variability for CMR-LVEF, but other studies have shown that the interclass correlation coefficient for this measurement are very high.

## **General conclusions**

This thesis was developed on the bases of three separate studies evaluating the performance of CMR technique in the diagnosis, prognosis and the therapeutic decision of cardiomyopathies.

In this respect, the first paper, reviewed the current state of knowledge regarding the particularly important role of CMR in the evaluation of

cardiomyopathies. The second study analyses the relationship between myocardial fibrosis characteristics (percentage, localization, heterogeneity), evaluated by a non-invasive method such as cardiac magnetic resonance (CMR), with the extra systolic ventricular arrhythmia in patients with non-ischemic cardiomyopathy. The third study analyses the the potential impact of performing two-dimensional echocardiography (2DE) compared to cardiovascular magnetic resonance (CMR) for left ventricular ejection fraction (LVEF) on implantable cardioverter defibrillator (ICD) eligibility.

The following statements represent a short overview of the present research findings:

1. The availability of CMR examination has increased over the past years, the use of the MRI examination should become a routine, whenever possible.
2. The cardiomyopathy type, and the New York Heart Association (NYHA) class were similar between patients with and without extrasystolic arrhythmia.
3. The mass and percentage of fibrosis were statistically significant higher in the group with extrasystolic arrhythmia.
4. The septum size was statistically significant larger in the group without extrasystolic arrhythmia. The presence of fibrosis in either lateral or septal walls, and fibrosis in the midwall were statistically significant more frequent in the group with extrasystolic ventricular arrhythmia.
5. The myocardial fibrosis heterogeneity, localization and LVEF measured by CMR were not statistically significant associated with the extrasystolic ventricular arrhythmia episodes.
6. The values obtained using 2DE and CMR correlate well, but 2DE tends to underestimate the LV volumes. In the comparative evaluation of the measurements performed by CMR and 2DE, the variability increased as the average between the two methods increased too.
7. 2D echocardiography measurements have important differences when compared to CMR, especially when assessing EDV LV and ESV LV, and smaller differences when assessing LVEF. The limits of agreement are clinically important for all the four measurements.
8. The agreement between echocardiography and CMR in recommending an ICD based on commonly used threshold of 35%, or based on a new threshold of 30%, is not perfect, resulting in both overestimation of the need for implantation and especially the underestimation of the need for implantation.