
REZUMAT

**Valoarea diagnostică și prognostică a biomarkerilor și
imagisticii multimodale în remodelarea cardiacă la
pacienții cu cardiomiopatie dilatativă non - ischemică**

Doctorand: **Bianca Olivia Mînzat (Cojan)**

Conducător de doctorat: **Conf. Dr. Lucia Agoșton-Coldea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
1. CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ NON-ISCHEMICĂ-DATE GENERALE	19
1.1. Definiție	19
1.2. Etiopatogeneză	19
1.2.1 CMDNI familiale	19
1.2.2 CMDNI nefamiliale	21
1.2.2.1 Toxice	21
1.2.2.2 Agenți infecțioși	22
1.2.2.3 Inflamația și autoimunitatea	23
1.2.2.4 Factori metabolici și endocrine	24
1.2.2.5 Alți factori	24
2. FIBROZA CARDIACĂ ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ	25
2.1. Definiție	25
2.2. Celule implicate în fibrogeneză	26
2.3. Factorii umorali și modificările moleculare implicate în fibroza miocardică	28
2.4. Implicații patologice și diferențierea tipurilor de fibroză miocardică în CMDNI	30
2.5. Paradigma masculin-feminină în fibroza miocardică	33
3. EVALUAREA CLINICĂ A FIBROZEI MIOCARDICE ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ	33
3.1. Biopsia endomiocardică și aspecte patologice	34
3.2. Biomarkerii plasmatici	34
3.2.1. PICP SI PIIICNP	34
3.2.2. Galectin-3	35
3.2.3. sST2	36
3.2.4. GDF-15	36
3.2.5. miARN circulante	37
3.3. Imagistică cardiacă prin rezonanță magnetică	38
4. ABORDARI TERAPEUTICE ÎN CMDNI	41
4.1. Tratament farmacologic	41
4.2. Terapia de resincronizare cardiacă	44
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	45
1. IPOTEZA DE LUCRU/OBIECTIVE	47
2. STUDIUL 1: EVALUAREA PROGNOSTICĂ A PARAMETRILOR DE REMODELARE CARDIACĂ ȘI DE FIBROZĂ MIOCARDICĂ LA PACIENȚII CU CMDNI	49
2.1. Introducere	49
2.2. Obiective	49
2.3. Material și metode	50
2.3.1. Pacienți	50
2.3.2. Monitorizarea clinică	53
2.3.3. Analiza statistică	53
2.4. Rezultate	54
2.5. Discuții	61
2.6. Concluzii	62

3. STUDIUL 2: BIOMARKERII ȘI FIBROZA MIOCARDICĂ LA PACIENȚI CU CMDNI	63
3.1. Introducere	63
3.2. Obiective	63
3.3. Material și metode	64
3.3.1. Pacienți	64
3.3.2. Monitorizarea clinică	66
3.3.3. Analiza statistică	66
3.4. Rezultate	67
3.4.1. Caracteristici de bază	67
3.4.2. Corelațiile dintre nivelurile biomarkerilor circulanți și LGE68	68
3.4.3. Abilitatea biomarkerilor de a stabili diagnosticul de fibroză miocardică	69
3.5. Discuții	73
3.6. Concluzii	74
4. STUDIUL 3: EVALUAREA PROGNOȘTICĂ A GEOMETRIEI ȘI FUNCȚIEI AS LA PACIENȚII CU CMDNI	75
4.1. Introducere	75
4.2. Obiective	76
4.3. Material și metode	76
4.3.1. Pacienți	76
4.3.2. Imagistica prin Cirm	76
4.3.3. Monitorizare clinică	79
4.3.4. Analiză statistică	79
4.4. Rezultate	80
4.4.1. Caracteristici de bază	80
4.4.2. Caracterizarea funcțiilor sistolice și diastolice ale VS81	81
4.4.3. Caracterizarea funcției fazice și geometriei AS	82
4.4.4. Corelări între funcția, geometria AS și VS la pacienții cu CMDNI	82
4.4.5. Analiza univariată și multivariată a funcției și geometriei AS	83
4.4.6. Analiza timpului până la eveniment și abilitatea predictivă crescută a parametrilor funcției și geometriei AS	84
4.5. Discuții	87
4.6. Concluzii	90
5. CONCLUZII GENERALE	91
6. ORIGINALITATEA STUDIULUI	93
REFERINȚE	95

Cuvinte cheie: cardiomiopatie dilatativă nonischemică, fibroză miocardică, rezonanță magnetică cardiacă, biomarkeri

INTRODUCERE

Cardiomiopatia dilatativă nonischemică (CMDNI) reprezintă cea mai comună formă de cardiomiopatie, cu o prezentare clinică variată și un prognostic rezervat. În ciuda progreselor diagnostice din ultimele decenii, prevalența CMDNI este încă aproximativ cunoscută, reflectând diferențele geografice, etnice și a metodelor de studiu, dar cu siguranță subestimată datorită numărului mare de pacienți pauci- sau asimptomatici și a inexactității criteriilor de diagnostic. În acest sens cele mai recente recomandări subliniază importanța abordării etiologice a CMDNI prin interogarea riguroasă a pacientului și a familiei sale de-a lungul mai multor generații, dezvoltarea unui arbore genealogic, realizarea unor explorări imagistice și biologice ierarhizate.

Recomandările ghidurilor actuale în privința evaluării ecocardiografice a acestor pacienți se limitează strict la măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), iar practica clinică în domeniu nu pare să se abată de la aceste recomandări. În acest context, identificarea unor parametri fiabili de evaluare a severității CMDNI și de stratificare a riscului de evenimente cardiovasculare majore (ECVM), rămâne o necesitate actuală. Indicii globali și regionali ventriculari convenționali evaluați ecocardiografic la pacienții cu CMDNI sunt puțin corelați cu manifestările clinice, dau puține informații prognostice și nu aduc indicii asupra țesutului miocardic. Limitele ecocardiografiei convenționale în evaluarea CMDNI, impun găsirea unor noi tehnici de explorare mai performante.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (cIRM) este astăzi acceptată pe scară largă ca modalitatea neinvazivă de primă linie în evaluarea pacienților cu CMDNI. Tehnicile cIRM bazate pe captarea tardivă de contrast (LGE) pun în evidență zonele de fibroză miocardică de înlocuire, iar tehnicile bazate pe determinarea timpului de relaxare în secvențele T1 mapping înainte și după administrarea de contrast, permit determinarea fibrozei miocardice interstițiale și a fracției volumului extracelular miocardic. Fibroza miocardică reprezintă principalul marker al remodelării cardiace la pacienții cu CMDNI ce duce în final la insuficiență cardiacă (IC), aritmii ventriculare maligne și moarte subită cardiacă (MSC). Ea apare precoce în progresia CMDNI, crescând rigiditatea cardiacă și scăzând performanța miocardului.

De la îmbunătățirea performanței diagnostice prin tehnici imagistice avansate, progresul terapeutic, farmacologic și prin implantarea profilactică a defibrilatorului automat (DAI) la pacienții cu CMDNI, prognosticul acestor pacienți s-a ameliorat, dar DAI rămâne totuși un sistem invaziv și fragil care nu este infailibil. În ultimii ani, terapia de resincronizare (CRT) a devenit o soluție intens utilizată în cazul pacienților cu IC simptomatică. Ghidul pentru cardiostimulare electrică permanentă, precum și ghidul pentru evaluarea pacienților cu IC, recomandă CRT ca indicație de clasă I, nivel de evidență A în prevenția primară, la pacienții simptomatici (clasa NYHA II-III) cu CMDNI, bloc de ramură stângă (BRS) major, cu durata complexului QRS ≥ 150 msec și FEVS $\leq 35\%$, în pofida tratamentului medicamentos maximal tolerat.

Până la data inițierii acestui proiect de cercetare care a stat la baza elaborării acestei lucrări, pe plan național nu s-au făcut studii similare. Pe plan internațional există studii de evaluare a geometriei și funcției sistolice a pacienților cu CMDNI, precum și studii care compară eficiența utilizării diferitelor metode de investigație imagistică (echo2D, echo3D, IRM, CT, SPECT, PET) în evaluarea diagnostică și prognostică a acestor pacienți. Studii mai noi au constatat că FEVS nu este factorul cel mai important de a prezice riscul de ECVM și MSC la acești pacienți, ci există alți parametri mai fiabili, cum ar fi fibroza miocardică și strain-ul longitudinal. cIRM este metoda care printr-o singură scanare aduce informații cu privire la structura, funcția, perfuzia, viabilitatea și hemodinamica cardiacă. cIRM prin „speckle-tracking” pe care noi o propunem, reprezintă o directivă de cercetare cu un imens potențial de dezvoltare, puțin explorată încă, care poate genera noi parametri fiabili și reproductibili pentru evaluarea remodelării cardiace, fibrozei miocardice și severității CMDNI.

Cercetarea actuală își propune evaluarea fibrozei miocardice la pacienți cu CMDNI, corelarea ei cu parametrii de remodelare cardiacă și cu factorii favorizanți sau determinanți de ECVM. Proiectul propune o temă de cercetare interdisciplinară, de mare actualitate științifică, ce are ca scop principal utilizarea tehnicilor noi de ecocardiografie, cIRM și a biomarkerilor de fibroză miocardică în evaluarea pacienților cu CMDNI.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Având în vedere stadiul actual al cunoașterii, respectiv lipsa unor criterii clare de diagnostic la pacienții cu CMDNI, identificarea unor parametri fiabili de evaluare a remodelării cardiace, severității și etiologiei CMDNI, precum și de stratificare a riscului de ECVM la acești pacienți, rămâne o provocare de cercetare actuală. În prima parte a tezei sunt relevate cele mai importante aspecte de actualitate cu privire la definiția CMDNI, etiopatogenează, factorii și mecanismele implicate în procesul de fibroză micocardică, precum și mijloacele de diagnostic și tratament.

cIRM cardiacă este investigația “gold-standard” neinvazivă pentru a evalua fibroza miocardică. Datele recente evidențiază folosirea LGE în terapia resincronizării cardiace prin identificarea pacienților eligibili cu o mai mare precizie. De asemenea poate exclude etiologia ischemică. Până recent, terapia folosită în CMDNI, se adresează semnelor de IC, aritmiilor și susținerii funcției sistolice VS. Tendința actuală este de a reduce fibroza miocardică, cu îmbunătățirea performanței cardiace prin terapia de resincronizare cardiacă, cu scăderea mortalității și creșterea calității vieții. Datorită întârzierii în stabilirea diagnosticului, dar și a prognosticului nefavorabil, este necesară o mai bună înțelegere și aprofundare a etiopatogenezei care stă la baza CMDNI și a mijloacelor care permit o diagnosticare cât mai precoce.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Proiectul este structurat în 3 părți, ce cuprind 3 studii. Toate cele trei studii au fost aprobate de către Comisia de Etică din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” din Cluj Napoca. Studiile s-au desfășurat în concordanță cu principiile Declarației de la Helsinki.

S-au înregistrat datele demografice, istoricul medical, simptomele cardiovasculare (dispnee, sincopă, palpitații) și medicația curentă; electrocardiograma în 12 derivații. De asemenea, au fost efectuate monitorizarea Holter – ECG pe 24 de ore, ecocardiografia transtoracică și cIRM.

Explorările de cIRM s-au efectuat cu un aparat de rezonanță magnetică de 1.5 Tesla, Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germania, toate achizițiile fiind făcute în apnee completă. Pentru evaluarea funcției ventriculare VS și VD s-a utilizat un protocol de achiziție rapidă a imaginilor utilizând secvențele de cine-SSFP în ax longitudinal și ax scurt cardiac de la bază și până la apexul ventricular. Pe baza acestor achiziții s-au realizat secțiunile de 2-, 3-, și 4-camere ale VS. Parametrii de achiziție a secvențelor de cine-SSFP au fost standardizați și adaptați pentru a obține cea mai bună discriminare sânge-cavitate: timp de repetiție (TR) 3.6 ms, timp eco (TE) 1.8 ms, unghiul de angulație 60°, grosimea secțiunii 6 mm, FOV 360 mm, matricea imaginii 192 x 192 pixeli, dimensiunea unui voxel 1.9 x 1.9 x 6 mm, rezoluția temporală reconstruită 25–40 ms, la 25 de faze ale ciclului cardiac. Secvențele de PSIR, care au avut ca scop detectarea LGE, au fost achiziționate la 10 minute după administrarea intravenoasă de 0.2 mmoli/kg corp de acid gadoteric, utilizând secțiunile VS de ax scurt și ax longitudinal și secvențe de inversie-recoversie în gradient de echo. Parametrii de măsurare și determinare a secvențelor pentru LGE au fost: TR 4.8 ms, TE 1.3 ms și timp de inversiune de 200–300 ms. Timpul de inversiune a fost ajustat și selectat pentru a se vizualiza optim diferențierea fibrozei față de miocardul sănătos și față de pool-ul de sânge ce apare codificat în negru. Volumele telediastolice și telesistolice ale VS (VTDVS, VTSVS), FEVS, masa VS (MVS) telediastolică au fost măsurate în axul scurt pe secvențele de cine-SSFP. Delimitările epicardice și endocardice au fost marcate semi-automat în telesistolă și respectiv telediastolă, cu ajutorul unui soft specializat - Syngo.Via VB20A_HF04, Argus, Siemens Medical Solutions. Volumele maxime ale AS și AD au fost măsurate la toți pacienții prin utilizarea secțiunilor cIRM 4-camere. Toate volumele au fost indexate în funcție de suprafața corporală. Evaluarea mișcării longitudinale a VD (TAPSE) a fost măsurată din 4-camere, cu scopul de a aprecia funcția sistolică VD.

LAS este definit ca diferența dintre deplasarea telesistolice și telediastolice a inelului mitral, exprimată procentual; acest parametru s-a determinat pentru a evalua funcția sistolică globală a VS. ISVS a fost calculat după formula de mai jos prin divizarea VTDVS la volumul unei sfere; lungimea VS a fost măsurată la sfârșitul diastolei: $ISVS = VTDVS / (\pi/6 \times (L)^3)$.

Prezența și distribuția LGE de la nivelul VS au fost evaluate în secțiunile de ax scurt utilizând cele 17 segmente, conform recomandărilor făcute ACC/AHA, și au fost cuantificate folosind pragul intensității semnalului de cel puțin 5 deviații standard peste nivelul de referință a miocardului normal. Acest prag de intensitate a semnalului LGE a demonstrat cea mai bună acuratețe și reproductibilitate în aprecierea LGE. Distribuția LGE a fost liniară, subepicardică; nodulară sau focală, difuză și mid-miocardică. Evaluarea masei LGE-VS s-a realizat automat utilizând secțiunile de ax

scurt și un soft specializat: cvi42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, CA. Măsurarea LGE a fost exprimată atât în grame (g) și ca procent din MVS.

Pe baza prezenței sau absenței LGE, populația studiată a fost împărțită în două grupe, și anume pacienți fără captare tardivă de contrast (LGE -) și pacienți care au avut captare tardivă de contrast (LGE +).

Studiul 1: Evaluarea prognostică a parametrilor de remodelare cardiacă și de fibroză miocardică la pacienții cu CMDNI

Primul studiu descrie rolul cIRM în evaluarea geometriei și funcției VS la pacienții cu CMDNI. Acest studiu urmărește: evaluarea parametrilor de remodelare VS la pacienții cu CMDNI, evaluarea fibrozei miocardice prin LGE la pacienții cu CMDNI și evaluarea factorilor favorizanți și de prognostic în apariția ECVM la acești pacienți.

Obiective. Scopul acestui studiu a fost de a investiga parametrii de remodelare VS la pacienții cu CMDNI; corelația dintre procesul de remodelare VS și apariția ECVM; valoarea prognostică a fibrozei miocardice la pacienții cu CMDNI; evaluarea factorilor de prognostic în apariția ECVM la acești pacienți.

Pacienți. Am realizat un studiu observațional, prospectiv în care au fost inițial incluși 302 pacienți diagnosticați cu CMDNI, care au fost examinați în cadrul Departamentului de Medicină Internă al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, în perioada Octombrie 2017- Noiembrie 2019. În analiza finală, 178 pacienți au fost incluși.

Rezultate. Pacienții LGE + au avut semnificativ mai crescute presiunile de umplere telediastolice ale VS și FEVS <30%. De-asemenea, subiecții din acest grup au prezentat cu MVS indexat $\geq 92\text{g/m}^2$, ISVS ≥ 0.43 și LAS < -7.8%. Incidența ECVM a fost semnificativ mai mare la pacienții cu LGE + față de cei LGE -.

În ceea ce privește FEVS, LAS, ISVS și evaluarea LGE+, reproductibilitatea intra- și inter-observator au fost excelente. Alăturarea ISVS și LAS, FEVS și LGE ne-a permis să creăm un scor al stratificării riscului, utilizând următoarele criterii: FEVS < 30%, LGE +, ISVS > 0.48 ; LAS < - 7.8%. Astfel am creat un sistem de punctare și curbele Kaplan – Meier bazate pe 4 parametri (Chi-pătrat = 56.53, $p < .0001$). Am observat că la pacienții cu scor de 3-4 puncte există un risc semnificativ crescut de a dezvolta ECVM comparativ cu ceilalți pacienți cu scor inferior sau cu subiecții de control.

Concluzii. În acest studiu LGE, LAS și ISVS au fost predictorii independenți pentru apariția ECVM la pacienții cu CMDNI dovedită cIRM. Aceste asocieri au fost independente față de FEVS, dar și de alți factori prognostici în analiza multivariată. În studiul nostru am arătat faptul că asocierea LAS, ISVS la FEVS și LGE a crescut semnificativ capacitatea de predicție a ECVM, conferind o valoare incrementală predictivă mai mare pentru aceste evenimente și subliniind superioritatea lor față de utilizarea FEVS și LGE singure. Incidența ECVM a fost mai mare la pacienții care au prezentat alterarea deformării miocardice VS și a geometriei ventriculare, precum și prezența de fibroză miocardică de înlocuire identificată prin LGE.

Parametrii de geometrie și deformare miocardică determinați prin cIRM sunt independenți asociați cu LGE și cu un risc de ECVM la pacienții cu CMDNI. Pentru prima dată, am demonstrat că utilizarea combinată a ISVS și LAS aduce valoare predictivă semnificativă superioară evaluării FEVS și LGE, cu potențială implicare terapeutică.

Studiul 2: Biomarkerii și fibroza miocardică la pacienții cu CMDNI

Al 2-lea studiu evaluează biomarkerii cardiovasculari de severitate a disfuncției cardiace și prognosticul biomarkerilor de fibroză miocardică. Stratificarea riscului cardiovascular la pacienții cu CMDNI, ia în considerare doar cIRM, biomarkerii și BEM pentru detectarea fibrozei miocardice. Biomarkerii circulanți de fibroză cum ar fi Gal3, PICP și PIIINP ar putea oferi informații suplimentare despre starea pre-fibrotică miocardică, deoarece reflectă turnover-ul de colagen și astfel ar putea ajuta la stratificarea riscului de MSC.

Obiective. Scopul acestui studiu a fost de a investiga biomarkerii de disfuncție cardiacă și fibroză miocardică la pacienții cu CMDNI; corelația dintre procesul de remodelare VS și biomarkerii de disfuncție cardiacă, precum și cei de fibroză miocardică; evaluarea valorii prognostice a fibrozei miocardice prin determinarea cIRM- LGE și biomarkerii circulanți de fibroză miocardică la pacienții cu CMDNI.

Pacienți. Am realizat un studiu observațional, prospectiv în care au fost inițial incluși 194 pacienți diagnosticați cu CMDNI, examinați în cadrul Departamentului de Medicină Internă al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, în perioada Octombrie 2017- Noiembrie 2020.

Toți markerii biochimici au fost măsurați în Departamentul de Biochimie Clinică al Clinicii Medicale 2, respectiv s-au măsurat Gal3, propeptida procolagen tip I C-terminal (PICP), propeptida procolagen tip III N-terminal (PIIINP),

copeptina (CPP) și nivelurile N-terminale pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). Toti biomarkerii au fost determinați prin tehnica Sandwich ELISA conform instrucțiunilor producătorului (Elabscience Biotechnology Co., Ltd.).

Explorările de cIRM s-au efectuat cu același aparat și în aceleași condiții menționate anterior în cadrul studiului 1.

Rezultate. Au fost incluși în studiu 194 pacienți cu CMDNI împărțiți în două grupuri pe baza prezenței sau absenței fibrozei miocardice de înlocuire, LGE+, respectiv LGE- și în 6 subgrupuri în funcție de biomarkerii circulanți de fibroză miocardică. Nivelurile serice de PICP, PIIINP cât și cele de Gal3 au fost semnificativ mai mari la pacienții LGE+ în comparație cu pacienții LGE-. Valorile PICP și Gal3 s-au corelat moderat cu masa LGE, în timp ce PIIINP s-a corelat slab cu masa LGE. Nivelurile serice de Gal3 s-au corelat semnificativ cu severitatea IC. Nivelurile serice ale PICP s-au corelat moderat cu severitatea IC, iar PIIINP seric a avut doar corelații slabe cu severitatea IC.

Concluzii. Concentrația serică a biomarkerilor circulanți de colagen este asociată în mod independent cu prezența fibrozei miocardice de înlocuire, evaluată prin cIRM la pacienții cu CMDNI. Combinația dintre LGE și biomarkerii de colagen crescuți oferă o valoare prognostică aditivă la pacienții cu CMDNI, cu un profil profibrotic și pro-inflamator miocardic. Studiul nostru raportează asocierea biomarkerilor cu LGE în CMDNI și susține ipoteza că aceștia sunt direct implicați în mecanismele de fibrogenză și remodelare cardiacă, contribuind astfel la progresia IC.

Studiul 3: Evaluarea prognostică a geometriei și funcției AS la pacienții cu CMDNI

Al 3-lea studiu urmărește evaluarea prognosticului parametrilor de geometrie și funcție a atriului stâng la pacienții cu CMDNI.

Obiective. Scopurile studiului nostru au fost evaluarea geometriei și funcției AS la pacienții cu CMDNI; evaluarea fibrozei AS și corelația lor cu ECVM; evaluarea factorilor de prognostic în apariția ECVM la acești pacienți.

Pacienți. Am realizat un studiu observațional, prospectiv care a cuprins 212 pacienți cu CMDNI și 106 subiecți sănătoși din lotul de control care au fost examinați în Departamentul de Medicină Internă al Universității de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, din Octombrie 2017 până în Noiembrie 2020.

În acest studiu s-a arătat că o evaluare detaliată a funcției și geometriei AS folosind cIRM oferă informații importante la pacienții cu CMDNI. Descoperirile majore ale acestui studiu cuprind: 1) parametrii funcției și geometriei AS au fost semnificativ scăzuți la pacienții cu CMDNI, în comparație cu cei din grupul de control; 2) parametrii strain-ului și funcției AS afectate au fost corelați cu geometria afectată a AS și disfuncția VS; 3) AS- ϵ_t , ISAS și LGE-AS au fost considerabil mai bune la rezultatul compozit prezis decât alte măsurători ale AS, fiind de asemenea independent corelat cu ea; 4) gravitatea AS- ϵ_t a fost semnificativ asociată cu rezultatul; 5) AS- ϵ_t , ISAS și LGE-AS au adăugat valoare predictivă crescută pentru rezultat, dincolo de alți parametri. Pe lângă aceasta, studiul de față este primul care evaluează abilitatea predictivă a AS- ϵ_t prin cIRM la pacienții cu CMDNI.

Rezultate. Măsurătorile cIRM au arătat că funcția sistolică a VS este afectată la cei cu CMDNI, și a fost caracterizată prin VTDVS, VTSVS și MVS semnificativ crescute, și FEVS scăzut. LAS și ISVS au fost de asemenea semnificativ modificate la cei din grupul CMDNI. Parametrii de disfuncție diastolică VS au fost semnificativ afectați la grupul CMDNI. ISAS a fost semnificativ crescut la grupul CMDNI în comparație cu grupul de control, în timp ce 57% din pacienți au avut la LGE-AS. Funcția fazică AS și parametrii strain-ului au fost invers asociate cu geometria AS. În ceea ce privește funcția AS și parametrii funcției convenționale a VS, în afară de FEVS care a fost asociat pozitiv cu toți parametrii funcționali ai AS, celelalte măsurători ale funcției VS au fost corelate negativ cu cele ale AS.

Concluzii. La pacienții cu CMDNI, funcția și geometria AS sunt substanțial afectate și considerabil asociate cu disfuncția VS. Parametrii funcției AS (AS- ϵ_t), geometria (ISAS) și fibroza AS (LGE-AS) sunt predictorii independenți pentru spitalizarea prin IC și pentru mortalitatea de orice cauză. În plus acești parametri ai AS oferă o valoare incrementală prognostică după ajustarea pentru vârstă, sex, parametrii convenționali sistolici și diastolici ai VS, geometria și presiunea de umplere VS.

CONCLUZII GENERALE

1. LGE este un factor predictiv independent pentru ECVM.
2. ISVS este invers corelat cu FEVS la pacienții cu CMDNI, și poate fi un parametru predictiv de ECVM la acești pacienți.

3. LAS a fost un factor predictiv independent de ECVM la pacienții cu CMDNI.
4. LGE, LAS și ISVS au fost predictorii independenți pentru apariția ECVM la pacienții cu CMDNI, independent față de FEVS.
5. Asocierea LAS și ISVS la FEVS și la LGE a crescut semnificativ capacitatea de predicție a ECVM, conferă o valoare incrementală predictivă pentru ECVM superioară față de FEVS sau LGE luate separat.
6. Incidența ECVM a fost mai mare la pacienții care au prezentat alterarea deformării miocardice a VS, precum și la cei la care s-a identificat fibroză miocardică.
7. Stratificarea riscului de ECVM a fost evaluată print-un scor combinat format din FEVS, LGE, ISVS și LAS.
8. Biomarkerii de colagen (Gal3, PICP, PIIINP) circulanți sunt mult crescuți la pacienții cu CMDNI.
9. Biomarkerii de colagen au fost asociați independent cu prezența fibrozei miocardice de înlocuire la pacienții cu CMDNI.
10. Combinația dintre LGE și biomarkerii de colagen crescuți oferă o valoare prognostică aditivă la pacienții cu CMDNI.
11. Parametrii funcției și geometriei AS au fost semnificativ scăzuți la pacienții CMDNI.
12. Parametrii de strain și alterarea funcției AS s-au corelat cu geometria AS și cu disfuncția VS la pacienții cu CMDNI.
13. Strain-ul AS, ISAS și LGE-AS au o valoare incrementală predictivă pentru ECVM la pacienții cu CMDNI.

ORIGINALITATEA STUDIULUI

Studiul de față reprezintă prima lucrare de cercetare originală care evaluează asocierea dintre parametrii de geometrie ventriculară și cei de deformare ventriculară utilizând cIRM într-o cohortă bine definită de pacienții cu CMDNI.

În acest studiu LAS și ISVS au fost predictorii independenți pentru apariția ECVM la pacienții cu CMDNI și fibroză miocardică de înlocuire. Aceste rezultate au fost independente față de FEVS. De-aseamenea am arătat că asocierea LAS și ISVS la FEVS și la LGE a crescut semnificativ capacitatea de predicție a ECVM, conferind o valoare incrementală predictivă pentru ECVM superioară față de FEVS sau LGE luate separat. Incidența ECVM a fost mai mare la pacienții care au prezentat alterarea deformării miocardice a VS, precum și la cei la care s-a identificat fibroză miocardică. Acest lucru sugerează că acești pacienți ar trebui să beneficieze de o terapie mai agresivă și o monitorizare mai riguroasă, cu scopul de a preveni ECVM.

LGE este un factor predictiv independent pentru ECVM. De asemenea s-a confirmat că ISVS este invers corelat cu FEVS la pacienții cu CMDNI, și poate fi un parametru predictiv de ECVM la această categorie de pacienți. În plus, LAS a fost un factor predictiv independent de ECVM la pacienții cu CMDNI.

Cercetarea noastră este prima care demonstrează că adiția ISVS și a LAS la LGE, crește semnificativ puterea predictivă de ECVM și are o valoare predictivă incrementală. Mai mult, am propus pentru stratificarea riscului de ECVM un scor combinat format din FEVS, LGE, ISVS și LAS.

Dintre biomarkerii de fibroză miocardică analizați galectina-3, PICP a avut o abilitate prognostică semnificativă la pacienții cu CMDNI.

Evaluarea detaliată a funcției și geometriei AS folosind cIRM la pacienții cu CMDNI, a evidențiat că parametrii funcției și geometriei AS au fost semnificativ scăzuți la acești pacienți în comparație cu grupul de control. Parametrii de strain și alterarea funcției AS s-au corelat cu geometria AS și cu disfuncția VS.

De-aseamenea AS- ϵ_t , ISAS și LGE-AS au fost considerabil mai bune la rezultatul compozit prezis decât alte măsurători ale AS, fiind independente corelate cu ea. Severitatea afectării AS- ϵ_t a fost semnificativ asociată cu rezultatul compozit. AS- ϵ_t , ISAS și LGE-AS au adăugat valoare predictivă crescută pentru rezultatul compozit, dincolo de alți parametri. Pe lângă aceasta, studiul de față este primul care evaluează abilitatea predictivă a AS- ϵ_t prin cIRM la pacienții cu CMDNI.

Studiul nostru este primul care evaluează rolul prognostic al AS- ϵ_t la pacienții cu CMDNI. La început, a fost testată capacitatea de prognostic a AS- ϵ_t , dovedind o abilitate predictivă pentru rezultatul final. După aceea, pentru evaluarea relației dintre gravitatea AS- ϵ_t și rezultatul final, s-au utilizat mai multe tertile ale AS- ϵ_t și pacienții au fost subgrupați corespunzător, ceea ce a arătat abilitate predictivă semnificativă, în special pentru cei cu afectare severă a AS- ϵ (a treia tertilă; AS- ϵ_t <30%).

PHD THESIS ABSTRACT

The diagnostic and prognostic value of biomarkers and multimodal imaging in cardiac remodeling in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy

PhD Student: **Bianca Olivia Mînzat (Cojan)**

PhD Scientific Coordinator: **Conf. Dr. Lucia Agoșton-Coldea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS OF THE PHD THESIS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	17
1. NONISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHY – GENERAL DATA	19
1.1. Definition	19
1.2. Etiopathogenesis	19
1.2.1 Familial dilated cardiomyopathies	19
1.2.2 Non-Familial dilated cardiomyopathies	21
1.2.2.1 Toxins	21
1.2.2.2 Infectious agents	22
1.2.2.3 Inflammatory and autoimmune	23
1.2.2.4 Metabolic and endocrine	24
1.2.2.5 Others	24
2. CARDIAC FIBROSIS IN NONISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHY	25
2.1. Definition	25
2.2. Implicated cells in fibrogenesis	26
2.3. Humoral factors and molecular pathways involved in cardiac fibrosis	28
2.4. Pathological implications and differentiation of miocardial fibrosis	30
2.5. The male-female paradigm in cardiac fibrosis	33
3. ASSESSMENT OF CARDIAC FIBROSIS IN NONISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHY	33
3.1. Endomyocardial biopsy and pathological aspects	34
3.2. Serum biomarkers of cardiac fibrosis	34
3.2.1. PICP SI PIIICNP	34
3.2.2. Galectin-3	35
3.2.3. sST2	36
3.2.4. GDF-15	36
3.2.5. Circulating miRs	37
3.3. Cardiac Magnetic Resonance Imaging	38
4. THERAPEUTIC APPROACHES FOR CARDIAC FIBROSIS IN NONISCHEMIC DILATED CARDIOMYOPATHY	41
4.1. Drugs	41
4.2. Cardiac resynchronization therapy	44
PERSONAL CONTRIBUTION	45
1. OBJECTIVES	47
2. Study 1: the prognostic value of cardiac remodeling and myocardial fibrosis parameters in patients with NIDCM	49
2.1. Introduction	49
2.2. Objectives	49
2.3. Material and methods	50
2.3.1. Patients	50
2.3.2. Clinical monitoring	53
2.3.3. Statistical analysis	53
2.4. Results	54
2.5. Discussions	61
2.6. Conclusions	62

3. Study 2: the prognostic value of circulating biomarkers in patients with NIDCM	63
3.1. Introduction	63
3.2. Objectives	63
3.3. Material and methods	64
3.3.1. Patients	64
3.3.2. Clinical monitoring	66
3.3.3. Statistical analysis	66
3.4. Results	67
3.4.1. Baseline characteristics	67
3.4.2. Correlations of biomarkers serum levels and LGE	68
3.4.3. Ability of biomarkers in diagnosing of cardiac fibrosis	69
3.5. Discussions	73
3.6. Conclusions	74
4. Study 3: evaluation of the geometry and function of the left atrium in patients with NIDCM	75
4.1. Introduction	75
4.2. Objectives	76
4.3. Material and methods	76
4.3.1. Patients	76
4.3.2. cIRM	76
4.3.3. Clinical monitoring	79
4.3.4. Statistical analysis	79
4.4. Results	80
4.4.1. Baseline characteristics	80
4.4.2. Characterization of left ventricular systolic and dyastolic functions	81
4.4.3. Characterization of left atrium phasic function and geometry	82
4.4.4. Correlations between LA, LV function and geometry in patients with NIDCM	82
4.4.5. Univariate and multivariate analysis of left atrium function and geometry	83
4.4.6. Analysis of time to event and increased predictive ability of left atrium function and geometry parameters	84
4.5. Discussions	87
4.6. Conclusions	90
5. GENERAL CONCLUSIONS	91
6. ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS	93
REFERENCES	95

Keywords: nonischemic dilated cardiomyopathy, cardiac fibrosis, cardiac magnetic resonance imaging, biomarkers

INTRODUCTION

Nonischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) is the most common form of cardiomyopathy with varied clinical presentation and a poor prognosis. Despite the diagnostic advances in recent decades, prevalence of NIDCM is still approximate known, reflecting geographical differences, ethnic differences and study methods, but certainly underestimated because of the large number of asymptomatic patients or patients with few symptoms and due to the inaccuracy of the diagnostic criteria. In this regard, the most recent recommendations emphasize the importance of the etiological approach to NIDCM by rigorous anamnesis of the patient and his family over several generations, creating a genealogical tree, conducting imaging and biological explorations. Due to late diagnosis and poor prognosis, the current research trend is for better understanding of its pathogenesis and towards the development of more efficient early diagnosis techniques.

The recommendations of current guidelines for echocardiographic evaluation in these patients are strictly limited to the measurement of the left ventricular ejection fraction (LVEF), and clinical practice does not seem to deviate from these recommendations. In this context, the identifying of some reliable parameters for assessing the severity and stratification risk of major cardiovascular disease remain a real necessity. Ultrasound – evaluated conventional global and regional ventricular indices are less correlated with symptoms, give little prognostic information and does not give more information regarding myocardial tissue. The limits of conventional echocardiography in NIDCM assesment, require the discovery of new and more advanced exploration techniques.

Cardiac magnetic resonance imaging (cMRI) is accepted today on a large scale as a non-invasive first-line method in evaluating the NIDCM patients. The cMRI techniques based on late gadolinium enhancement (LGE) highlight the replacement areas of myocardial fibrosis and the techniques based on determining the relaxation time in the sequences T1 mapping before and after contrast administration allow the determination of interstitial myocardial fibrosis and of the myocardial extracellular volume fraction. Myocardial fibrosis represents the main marker of cardiac remodelling in patients with NIDCM that finally leads to heart failure (HF), malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death (SCD). It appears early in NIDCM progression increasing heart stiffness and decreasing myocardial performance.

Since the diagnosis performance through advanced imagistic techniques has been improved, the therapeutic, pharmacological progress and through prophylactic implantation of the automatic defibrillator (ICD) in NIDCM patients, their prognosis was improved, but ICD still remains an invasive and fragile system that is not infallible. In recent years, the resynchronization therapy (CRT) has become an intensively used solution in symptomatic HF patients. The permanent electrical pacing guide as well as the guide for the evaluation of HF patients, recommends CRT as class I indication, evidence level A in primary prevention with symptomatic NIDCM patients (NYHA class II-III), major left bundle branch block (LBBB), with complex duration QRS ≥ 150 msec and LVEF $\leq 35\%$, despite maximum tolerated drug treatment.

Till the date the hereby research project has been initiated, that was the basis for the elaboration of this paper, there were no similar studies at national level. Internationally, there are evaluation studies for the geometry of the systolic function in NIDCM patients, as well as studies that compare the efficiency of using different imagistic investigation methods (echo2D, echo3D, cMRI, CT, SPECT, PET) in diagnostic and prognostic evaluation of such patients. Newer studies show that LVEF is not the most important factor to predict the MACEs and SCD risk in these patients, but there are other more reliable parameters, such as myocardial fibrosis and longitudinal strain. cMRI is the method through which by a single scanning brings information regarding structure, function, perfusion, viability and cardiac hemodynamics. cMRI through „speckle-tracking” we propose, represents a research directive with huge development potential, yet not much explored, that may generate new reliable and reproducible parameters for the evaluation of cardiac remodelling, myocardial fibrosis and NIDCM severity .

The current research aims to evaluating the myocardial fibrosis in NIDCM patients, its correlation with cardiac remodelling parameters and with MACEs favourable and determining factors. The project proposes an interdisciplinary research topic, of great scientific relevance, that has as its main purpose the use of new echocardiography techniques, cMRI and of biomarkers for myocardial fibrosis in evaluating the patients with NIDCM.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Given the current state of knowledge, lack of clear diagnosis criteria, respectively, in patients with NIDCM, the identification of certain reliable parameters for the evaluation of cardiac remodelling, of NIDCM severity and etiology as well as of MACEs risk stratification in such patients, remains a current research challenge. In the first part of the thesis are revealed the most important issues regarding the NIDCM definition, etiopathogenesis, factors and mechanisms involved in the process of myocardial fibrosis as well as the diagnosis and treatment means.

Cardiac MRI is the non-invasive “gold-standard” investigation to evaluate myocardial fibrosis. Recent data highlight the use of LGE in cardiac resynchronization therapy through the identification of the eligible patients with greater precision. It can also exclude ischemic etiology. Until recently, the therapy used in NIDCM is addressed to the HF signs, arrhythmias and to the support of LV systolic function. The current trend is to reduce the myocardial fibrosis, by improving cardiac performance with cardiac resynchronization therapy, with the decrease of mortality and increase of life quality. Due to the delay in establishing the diagnosis, but also of the unfavourable prognosis, it is needed a better understanding and study of the etiology that is at the basis of NIDCM and of the means that allow an early diagnosis.

PERSONAL CONTRIBUTION

The project is structured in 3 studies. All three researches was approved by the Ethics Committee of the “Iuliu Hatieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca. Studies were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All patients were informed about the investigation protocol and signed a written consent form.

We recorded demographic data including, medical history, cardiovascular symptoms (dyspnoea, syncope, palpitations), and current medication; biomarkers and 12-lead ECG. 24-h Holter monitoring, transthoracic echocardiography and cMRI were performed.

All cMRI images were ECG – gated and were acquired during apnoea with a 1.5 T magnetic resonance scanner (Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germany). The acquisition of fast imaging employing steady-state free precession (SSFP) sequences was performed to detect ventricular function and mass in the conventional cardiac short-axis and long-axis planes (including two-chamber, three-chamber, and four-chamber), to enclose both ventricles from base to apex. SSFP sequence parameters were as follows: repetition time (TR) 3.6 ms; echo time (TE) 1.8 ms; flip angle 60° ; slice thickness 6 mm; field of view 360 mm; image matrix of 192×192 pixels; voxel size $1.9 \times 1.9 \times 6$ mm; 25–40 ms temporal resolution reconstructed to 25 cardiac phases. LGE imaging was performed to detect focal myocardial scars acquired 10 min after intravenous administration of 0.2 mmol/kg gadoxetic acid (Clariscan, GH Healthcare AS, Oslo, Norway) in long- and short axis-views, using a segmented inversion-recovery gradient-echo sequence. LGE imaging sequence parameters were presented by: TR 4.8 ms, TE 1.3 ms, and inversion time 200 to 300 ms. Inversion time was adjusted to optimize nulling of apparently normal myocardium. Brachial blood pressure was monitored during cMRI-SSFP acquisitions. LVEDV and LV end-systolic volume (LVESV), LVEF and end-diastolic LV mass (LVM) were measured on short-axis cine-SSFP images. Epicardial and endocardial borders were traced semi-automatically at end-diastole and end-systole using specialized software (Syngo.Via VB20A_HF04, Argus, Siemens Medical Solutions). The maximum left atrium (LA) and right atrium (RA) volumes were measured in all patients from the four-chamber view. All volumes were indexed to body surface area. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured from the mid-four-chamber cardiac view to assess right ventricular (RV) longitudinal motion. LV longitudinal function was assessed by LAS, defined as the difference in mitral annular displacement at end-systole vs. end-diastole, and expressed as a percentage. LVSI was calculated by dividing LVEDV to the volume of a sphere whose LV length (L) is measured at end-diastole: $LVSI = LVEDV / (\pi/6 \times (L)^3)$. The presence and distribution of LGE in the LV were assessed from short-axis images, using the 17-segments model, as recommended by the American Heart Association, and were quantified using a signal intensity threshold of $>5SD$ above a remote reference for normal myocardium. Due to the fact that the LGE quantification with the threshold of 5SD demonstrated the best agreement with visual assessment and best reproducibility among different technique thresholds, we used a threshold of 5SD above the signal intensity of normal myocardium. LGE’s distribution was characterized as mid-wall, subepicardial, focal or diffuse. The assessment of LGE mass in the LV was automatically quantified from short-axis LGE images using cardiac dedicated software (cvi42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, CA). The extent of LGE was expressed by gram (g) and also as percentage of LVM. According to the cMRI, the

studied population was divided into two groups, namely: patients without LGE (LGE-) and patients with LGE (LGE+).

Study 1: Evaluation of prognostic cardiac remodeling and fibrosis parameters in patients with NIDCM

The first study describes the role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of left ventricular geometry and function in patients with NIDCM. This study aims: the evaluation of LV remodeling parameters in patients with NIDCM, the assessment of cardiac fibrosis by LGE in patients with NIDCM and evaluation of favoring and prognostic factors for MACEs in these patients.

Objectives. The purpose of this study was to investigate the relationship between left ventricular (LV) long-axis strain (LAS) and LV sphericity index (LVSI) and outcomes in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) and myocardial replacement fibrosis confirmed by late gadolinium enhancement (LGE) using cardiac magnetic resonance imaging (cMRI).

Patients. We conducted a prospective study on 302 consecutive patients with first NIDCM diagnosis, which were examined in the 2nd Department of Internal Medicine of the Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy from October 2017 to November 2019. Finally, 178 patients were included.

Results. LGE+ patients had significantly increased LV end-diastolic filling pressures and many more of these had LVEF < 30%. The LGE+ group presented with increased LVM index ≥ 92 g/m², LVSI ≥ 0.43 and reduced LAS < -7.8%. . The incidence of MACEs was significantly higher in the LGE+ group vs. the LGE- group. The Kaplan-Meier curves for event-free survival showed a significantly higher rate of MACEs in patients with LGE+ compared to LGE- .

Regarding LVEF, LAS, ISVS and the assessment of LGE+, the intra- and inter-observer reproducibility were excellent. We observed that patients with 3-4 points had significantly higher rates of MACEs during the follow-up period than others.

Conclusions. In this study, LAS and ISVS were independent predictors of MACEs in patients with NIDCM and myocardial replacement fibrosis. These findings were independent of LVEF and other established prognostic factors in a multivariable analysis. We also demonstrated that the addition of both LAS and ISVS to LVEF and LGE was superior for the prediction of MACEs over those based only on LVEF and LGE. The incidence of MACEs was higher in those with myocardial replacement fibrosis and altered LV geometry and strain, therefore representing a group who may require more aggressive therapy and rigorous follow - up.

cMRI parameters of geometry and longitudinal strain, namely ISVS and LAS, are independently associated with increased risk of MACEs in NIDCM patients with myocardial replacement fibrosis confirmed by cMRI-LGE. For the first time, we demonstrate that the combined usage of ISVS and LAS provide incremental value beyond the assessment of LVEF and LGE in outcome prediction. These findings have potential therapeutic implications regarding the management of patients with NIDCM.

Study 2: Biomarkers and cardiac fibrosis in patients with NIDCM

The 2nd research evaluate the cardiovascular biomarkers in order to assess the severity of cardiac dysfunction and their prognosis for cardiac fibrosis. Cardiovascular risk stratification in NIDCM patients, takes into consideration only cMRI , biomarkers and EMB in order to detect the myocardial fibrosis. Circulating fibrosis biomarkers such as Gal3, PICP and PIIINP could offer additional information about myocardial pre-fibrotic state , because it reflects the collagen turnover and thus it could to the SCD stratification risk .

Objectives. The purpose of this study was to investigate the biomarkers of cardiac dysfunction and myocardial fibrosis in NIDCM patients; the correlation between LV remodelling process and biomarkers of cardiac dysfunction as well as those of myocardial fibrosis; the evaluation of the prognostic value of myocardial fibrosis by determining cMRI- LGE and circulating biomarkers of myocardial fibrosis in NIDCM patients .

Patients. We did an observational, prospective study in which initially were included 194 patients diagnosed with NIDCM, investigated in the Department of Internal Medicine of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, within October 2017 - November 2020 .

All the biochemical markers have been measured in the Department of Clinical Biochemistry of the Medical Clinic 2, that is, Gal3, propeptide procollagen type I C-terminal (PICP), propeptide procollagen type III N-terminal (PIIINP), copeptine (CPP) and the levels N-terminale pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), have been measured. All the biomarkers have been determined through Sandwich ELISA technique according to the instructions of the manufacturer (Elabscience Biotechnology Co., Ltd.).

The cMRI explorations have been performed with the same apparatus and in the same conditions above mentioned in study 1 .

Results. In the study have been included 194 CMDNI patients divided into two main groups based on the presence or absence of replacement myocardial fibrosis, LGE+, LGE- respectively, and in 6 sub-groups according to the circulating biomarkers of the myocardial fibrosis. Serum levels of PICP, PIIINP as well as those of Gal3, have been significantly high in LGE+ patients compared to LGE- patients. PICP and Gal3 values moderately correlated with LGE mass, while PIIINP poorly correlated with LGE mass. Gal3 serum levels significantly correlated with HF severity. PICP serum levels moderately correlated with HF severity, and PIIINP seric had only poor correlations with HF severity.

Conclusions. Seric concentration of collagen circulating biomarkers is independently associated to the presence of replacement myocardial fibrosis, evaluated through cMRI in NIDCM patients. The combination between LGE and increased collagen biomarkers offers an additive prognostic value in NIDCM patients, with a myocardial profibrotic and pro-inflammatory profile. Our study reports the association of biomarkers with LGE in NIDCM and supports the assumption that these are directly involved in the mechanisms of cardiac fibrogenesis and remodelling, thus contributing to HF progression.

Study 3: Prognostic evaluation of the left ventricular geometry and function in patients with NIDCM

The 3rd study evaluate the prognostic role of left atrial geometry and function parameters in patients with NIDCM..

Objective. The aims of our study were the evaluation of left ventricular geometry and function in patients with NIDCM; the evaluation of left atrial fibrosis and its correlation with MACEs; the evaluation of prognostic factors for MACEs in these patients.

Patients. We conducted a prospective study on 212 patients with NIDCM and 106 healthy volunteers who were examined in the 2nd Department of Internal Medicine, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy from October 2017 to November 2020.

In this prospective study, it was shown that a comprehensive appraisal of LA function and geometry using CMR provides valuable information in patients with NIDCM. The major findings of the current research comprise: (1) LA function and geometry parameters were significantly impaired in those with NIDCM, when compared to the control group; (2) afflicted LA function and strain parameters were correlated with impaired LA geometry and LV dysfunction; (3) LA- ϵ t, LASI and LA-LGE were considerably better at predicting composite outcome than other LA measurements, being also independently correlated with it; (4) the severity of LA- ϵ t was significantly associated with the outcome; (5) LA- ϵ t, LASI and LA-LGE added incremental predictive value for the outcome, beyond other parameters. Furthermore, this is the first study to assess the predictive ability of LA- ϵ t by cMRI in patients with NIDCM.

Results. cMRI measurements showed that LV systolic function is affected in NIDCM patients and it has been characterized by LVEDV, LVESV and LV mass, which have been greatly increased and LVEF decreased. LAS and LVSI were also significantly modified in NIDCM patients. LV diastolic dysfunction parameters were significantly affected in NIDCM patients. LASI was significantly increased in NIDCM group compared to control group, while 57% of patients had increased LGE-AS. LA phasic function and strain parameters were inversely correlated with LA geometry. Regarding LA function and LV conventional parameters function, other than LVEF which was positive associated with all LA functional parameters, the other LV function measurements were negative correlated with the LA parameters.

Conclusions. In patients with NIDCM, LA function and geometry are substantially impaired and considerably associated with LV dysfunction. Parameters of LA function (LA- ϵ t), geometry (LASI) and myocardial fibrosis (LA-LGE) are independent predictors for HF hospitalization all-cause mortality. Furthermore, they provide incremental prognostication value beyond age, gender, LV conventional systolic and diastolic parameters, and LV geometry and strain.

GENERAL CONCLUSIONS

1. LGE is an independent predictor for MACEs.
2. LVSI is inversely correlated with LVEF in NIDCM patients and it could be a MACEs predictive parameter in these patients.
3. LAS was an independent predictive factor for MACEs in NIDCM patients.
4. LGE, LAS and LVSI were independent predictors for MACEs in NIDCM patients, an independent factor of LVEF.
5. The association of LAS and LVSI to LVEF and LGE highly increased the predictive capacity for MACEs, offer an incremental predictive value for MACEs, superior than LVEF or LGE taken separately.

6. The incidence of MACEs was higher in patients with altered LV myocardial strain, as well as in patients with identified myocardial fibrosis.
7. The risk stratification for MACEs was evaluated by a combined score, consisting of LVEF, LGE, LVSI and LAS.
8. Collagen circulant biomarkers (Gal3, PICP, PIIINP) are highly increased in patients with NIDCM.
9. Collagen biomarkers were independent associated with the presence of myocardial replacement fibrosis in patients with NIDCM.
10. The combination of LGE and increased collagen biomarkers offers a prognostic additive value in patients with NIDCM.
11. Function parameters and LA geometry were significantly decreased in NIDCM patients.
12. Strain parameters and altered LA function were correlated with LA geometry and LV dysfunction in patients with NIDCM.
13. LA strain, LASI and LGE-LA have an incremental predictive value for MACEs in patients with NIDCM.

ORIGINALITY OF THE STUDY

The hereby study represents the first original research paper that evaluates the association between parameters of ventricular geometry and those of ventricular deformity using cMRI in a group of NIDCM patients.

In this study LAS and LVSI have been independent predictors for the occurrence of MACEs in NIDCM patients and replacement myocardial fibrosis. Such results were independent to LVEF. We also showed that the association LAS and LVSI to LVEF and to LGE significantly increased the predictive ability of MACEs, giving an incremental predictive value for MACEs superior to LVEF or LGE separately taken. MACEs incidence was bigger in patients that showed altered myocardial deformity of LV, as well as in those where myocardial fibrosis was identified. This suggests that such patients should benefit from a more aggressive therapy and a more rigorous monitoring, in order to prevent MACEs.

LGE is an independent predictive factor for MACEs. It was also confirmed that LVSI is inversely correlated with LVEF in NIDCM patients, and it may be a predictive parameter of MACEs in such category of patients. Furthermore, LAS was an independent predictive factor of MACEs in NIDCM patients.

Our research is the first to prove that addition of LVSI and of LAS to LGE, significantly increases the predictive power of MACEs and it has an incremental predictive value. Moreover, we proposed for MACEs risk stratification a combined score consisting of LVEF, LGE, LVSI and LAS.

Among the studied myocardial fibrosis biomarkers galectine-3, PICP had a significative prognostic ability in NIDCM patients.

The detailed evaluation of LA function and geometry using cMRI in NIDCM patients, showed that the parameters of LA function and geometry were significantly poor in such patients compared to the control group. Strain parameters and the alteration of LA function correlated to LA geometry and LV disfunction.

LA- ϵ_t , LASI and LGE-AS have been considerably better in predicted composite result than other measurements of LA, being independently correlated with it. The severity of damage LA- ϵ_t was significantly associated to the composite result. LA- ϵ_t , LASI and LGE-LA added increased predictive value for the composite result, beyond other parameters. Besides this, the hereby study is the first that evaluates the predictive ability of LA- ϵ_t through cMRI in NIDCM patients.

Our study is the first that evaluates the predictive role of LA- ϵ_t in NIDCM patients. Initially, it was tested the predictive ability of LA- ϵ_t , proving a predictive ability for the final result. After that, to evaluate the relationship between LA- ϵ_t gravity and the final result, there have been used more tertiles of LA- ϵ_t and the patients have been sub-grouped accordingly, which showed a significant predictive ability, mainly for those with severe damage of LA- ϵ (the third tertile; LA- ϵ_t <30%).