



MINISTERUL EDUCAȚIEI

Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

***IMPLICAȚII FIZIOPATOLOGICE ȘI IMAGISTICE ÎN
REGURGITAREA TRICUSPIDIANĂ
FUNCȚIONALĂ ATRIALĂ***

- REZUMAT -

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Bălșeanu Tudor-Adrian

STUDENT-DOCTORAND:

Dr. Florescu (Hădăreanu) G. Diana-Ruxandra

CRAIOVA

2022

CUPRINS

<i>INTRODUCERE</i>	1
<i>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</i>	2
<i>ANATOMIA APARATULUI VALVULAR TRICUSPIDIAN ȘI FIZIOPATOLOGIA REGURGITĂRII TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE</i>	2
<i>EVALUAREA REGURGITĂRII TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE PRIN IMAGISTICĂ MULTI-MODALĂ</i>	2
<i>CONTRIBUȚII PROPRII</i>	3
<i>GEOMETRIA ȘI FUNCȚIA CORDULUI DREPT ÎN REGURGITAREA TRICUSPIDIANĂ FUNCȚIONALĂ ATRIALĂ ȘI VENTRICULARĂ</i>	3
<i>IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE</i>	3
<i>METODOLOGIA CERCETĂRII</i>	3
<i>REZULTATE</i>	4
<i>DISCUȚII</i>	6
<i>EVALUAREA SEVERITĂȚII REGURGITĂRII TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE PRIN METODA PISA – ROLUL CORECȚIEI PENTRU UNGHIUȘUL CUSPELOR ȘI VITEZA SCĂZUTĂ A JETULUI</i>	8
<i>IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE</i>	8
<i>METODOLOGIA CERCETĂRII</i>	9
<i>REZULTATE</i>	10
<i>DISCUȚII</i>	12
<i>EVALUAREA AUTOMATĂ A VOLUMULUI ȘI FUNCȚIEI ATRIULUI STÂNG PRIN ECOCARDIOGRAFIE SPECKLE-TRACKING</i>	13
<i>IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE</i>	13
<i>METODOLOGIA CERCETĂRII</i>	14
<i>REZULTATE</i>	15

DISCUȚII.....	16
CONCLUZII.....	17
BIBLIOGRAFIE.....	18

CUVINTE CHEIE: *regurgitare tricuspidiană funcțională atrială; fibrilație atrială; ecocardiografie tridimensională; ecocardiografie speckle-tracking; ecocardiografie transtoracică; valva tricuspidadă; ventricul drept; atriu drept.*

INTRODUCERE

Regurgitarea tricuspidiană funcțională (RTF), secundară dilatării și disfuncției inelului tricuspidian (IT), restricției cuspelor valvei tricuspide (VT) sau unei combinații a acestora, este o afecțiune valvulară progresivă (1), care reprezintă aproximativ 90% din toate cazurile de RTF (2,3). Timp îndelungat opinia generală a fost că RTF este consecința directă a disfuncției sau dilatării ventriculului drept (VD) apărută secundar hipertensiunii pulmonare arteriale (HTP). Mai mult, RTF atrială (RTF-A) a fost denumită „neglijată”, „o cauză subapreciată”, „o nouă entitate”, „o afecțiune nou descrisă” (4–9), deși la un număr semnificativ de pacienți fibrilația atrială (FA) persistentă/permanentă conduce la dezvoltarea RTF-A semnificative, prin dilatarea și scăderea sau pierderea funcției de tip sfincterice a IT, asociată cu dilatarea și disfuncția atriului drept (AD) (7,10,11). Nu în ultimul rând, modificările geometrice și funcționale ale structurilor cardiace din FA conduc într-un final la mal-coaptarea foieților VT și la RTF, chiar și în prezența unor dimensiuni și funcție normale ale VD (12,13).

În consecință, elucidarea mecanismelor fiziopatologice diferite care stau la baza dezvoltării RTF-A la pacienții cu FA sunt esențiale pentru diagnosticarea acesteia și evaluarea corectă a severității RTF-A prin ecocardiografie transtoracică (ETT) ca modalitate imagistică de elecție precum și pentru diferențierea între cele două fenotipuri de RTF. Totuși, cuantificarea severității RTF-A este dificilă, iar parametrii cantitativi recomandați de ghidurile actuale pentru stadializarea acesteia prezintă multiple limitări.

Astfel, obiectivele noastre au fost: (i) studiul geometriei și funcției VD, AD și IT în RTF-A prin ETT bidimensională (2DE) și tridimensională (3DE) și compararea acestora cu cele întâlnite în RTF ventriculară (RTF-V); (ii) evaluarea corecției formulei PISA convențională pentru îmbunătățirea acurateței măsurării ariei efective a orificiului de regurgitare (EROA) și a volumului de regurgitare (VolReg) în stadializarea RTF și a impactului clinic a acesteia comparativ cu metoda necorectată; și (iii) evaluarea fezabilității, acurateței și reproductibilității

măsurării automate a volumului maxim (V_{max}) al atriului stâng (AS) derivat din ecocardiografie speckle-tracking bidimensională (2DSTE). Fiecare dintre cele trei obiective principale a fost concretizat într-un sub-studiu al tezei doctorale.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

ANATOMIA APARATULUI VALVULAR TRICUSPIDIAN ȘI FIZIOPATOLOGIA REGURGITĂRII TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE

VT este o structură complexă care include IT, foițele VT și un aparat sub-valvular reprezentat de cordaje și mușchi papilari. Integritatea anatomică a aparatului valvular și funcția și geometria normală a camerelor cardiace drepte sunt necesare pentru funcționarea corectă a VT (14–16). RTF-A reprezintă în continuare o consecință neglijată a FA persistente/permanente, fiind caracterizată de remodelarea IT secundară dilatării AD, acești pacienți având dimensiuni și funcție normală/ușor anormală a VD, în special în stadiile inițiale (5,9,17). În schimb, RTF-V apare secundar condițiilor patologice cu impact asupra geometriei, dinamicii sau funcției VD care conduc la deplasarea apicală a mușchilor papilari și restricție consecutivă a foițelor VT (5).

EVALUAREA REGURGITĂRII TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE PRIN IMAGISTICĂ MULTI-MODALĂ

Evaluarea ecocardiografică a VT și RTF implică: (1) confirmarea prezenței RTF patologice; (2) evaluarea morfologică a VT; (3) identificarea mecanismelor implicate în dezvoltarea RTF (dilatarea IT, rețracția sistolică a cuspelor VT, interferența dispozitivelor intracardiace, etc.); (4) diferențierea între RTF-A și RTF-V; (5) cuantificarea severității RTF și a impactului hemodinamic al acesteia (18). Examinarea prin 2DE și Doppler este recomandată ca primă linie în evaluarea de rutină a pacienților cu RTF (13,18–20). Totuși, cea mai precisă modalitate ecocardiografică pentru evaluarea parametrilor structurali

(morfologia VT, dimensiunile IT, AD și VD) este 3DE (21,22). Rezonanța magnetică nucleară cardiacă (CMR) este tehnica imagistică de referință pentru evaluarea dimensiunilor și funcției sistolice a VD și AD. CMR poate oferi o stadializare corectă a severității RTF bazată pe măsurarea VolReg și a fracției de regurgitare (FReg). Tomografia computerizată cardiacă, caracterizată printr-o rezoluție spațială ridicată, este însă metoda ideală pentru a evalua dimensiunile IT și anatomia cardiacă și pentru măsurarea directă a EROA (23–25).

CONTRIBUȚII PROPRII

GEOMETRIA ȘI FUNCȚIA CORDULUI DREPT ÎN REGURGITAREA TRICUSPIDIANĂ FUNCȚIONALĂ ATRIALĂ ȘI VENTRICULARĂ

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

RTF-A reprezintă un fenotip relativ nou al RTF (5), dimensiunile AD jucând un rol important în determinarea modificărilor survenite la nivelul complexului VT în acest fenotip (6,7). Spre deosebire de RTF-V, pacienții cu RTF-A au un VD nedilatată, cu funcție sistolică prezervată (7,26). Totuși, geometria și funcția VD, AD și IT la pacienții cu RTF-A și RTF-V nu au fost niciodată evaluate în mod sistematic.

Astfel, obiectivele studiului nostru au fost: (i) studiul geometriei și funcției VD, AD și IT în RTF-A utilizând 2DE, 2DSTE și 3DE și (ii) compararea acestora cu cele întâlnite în RTF-V. Ca și obiectiv secundar am dorit să evaluăm implicațiile clinice ale utilizării 2DE versus 3DE pentru evaluarea geometriei și funcției VD la pacienții cu RTF.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Studiul a inclus în mod prospectiv 224 pacienți cu RTF evaluați prin 2DE și 3DE clinic-indicată utilizând scannere Vivid E9, E90 și E95 în perioada iulie 2020 – mai 2021, ce au fost ulterior împărțiți în două grupuri în funcție de

etiologia RTF (grupul 1 = FA persistentă / permanentă, fără hipertensiune pulmonară (HTP) și grupul 2 = HTP, fără FA). Criteriile de includere în studiu au fost: (i) vârsta > 18 ani; (ii) studii 2DE și 3DE calitative și complete care să permită evaluarea corectă a VD, AD și IT și (iii) estimarea corectă a presiunii sistolice în artera pulmonare prin ecocardiografie Doppler (27). Subiecții normali incluși în grupurile de control au fost selectați din studiul Padua 3D Echo normal (2011-2014) (28).

Absența afectării structurale a VT a fost evaluată prin 3DE. Pentru stadializarea severității RTF am utilizat un algoritm multi-parametric recomandat de ghidurile actuale (20,29). Probabilitatea de HTP a fost stabilită în funcție de viteza maximă a jetului de RTF și prezența altor semne ecocardiografice sugestive pentru HTP (27). Dimensiunile și funcția VD și AD au fost evaluate prin 2DE, 2DSTE și 3DE folosind software-uri dedicate incluse în EchoPAC v204, GE, Horten, Norway. Trei diametre ale VD au fost măsurate prin 2DE și 3DE în tele-diaistolă pentru descrierea morfologiei VD (30). Următoarele rapoarte între dimensiunile liniare ale VD au fost calculate: bazal/mediu, bazal/lungime, mediu/lungime și indicele de sfericitate (diametrul mediu x lungime / diametrul bazal) (31).

În analiza statistică am utilizat testul T pentru variabile independente pentru compararea valorilor medii ale variabilelor continue, iar o valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic. Pentru o comparație corectă a celor două fenotipuri ale RTF am utilizat scorurile Z incluzând în formula de calcul media și deviația standard ale parametrilor grupurilor control. Un scor $Z > 2$ a fost considerat semnificativ anormal. Analiza statistică a fost efectuată utilizând SPSS versiunea 23 pentru Mac (SPSS Inc., IBM Corp., Chicago, IL, USA).

REZULTATE

Lotul final de pacienți incluși în studiu a fost alcătuit din 113 pacienți cu RTF: 55 pacienți cu FA persistentă/permanentă (RTF-A, vârstă=74±8 ani, 24

bărbați) și 58 pacienți cu HTP (RTF-V, vârstă=61±18 ani, 19 bărbați). Pacienții cu cele două fenotipuri ale RTF au fost comparați cu două grupuri de control diferite (45 subiecți control pentru pacienții cu RTF-A: vârstă=71±9 ani, 20 bărbați și 46 subiecți control pentru RTF-V: vârstă=61±8 ani, 15 bărbați), corelați pe vârste ($p=0,068$ și $0,994$) și sexe ($p=0,920$ și $p=0,987$).

Distribuția severității RTF a fost similară între grupurile de pacienți cu RTF-A și RTF-V: ușoară (27=49,1% versus 23=39,7%), moderată (17=30,9% versus 26=44,8%) și severă (11=20% versus 9=15,5%) ($p=0,601$). Cu excepția venei contracta medie care a avut valori mai crescute în grupul RTF-V ($p=0,037$), toți ceilalți parametri cantitativi utilizați pentru stadializarea RTF (EROA, raza PISA, VolReg, FReg) au avut valori similare între cele două grupuri. Pacienții cu RTF-V au prezentat deplasare semnificativă a punctului de coaptare a foițelor valvulare și o înălțime de tenting semnificativ mai mare comparativ cu pacienții cu RTF-A. În ambele grupuri de RTF V_{max} al AD măsurat prin 3DE și 2DE precum și minim (V_{min}) al AD măsurat prin 3DE au fost semnificativ mai mari comparativ cu grupul de control.

Pacienții cu RTF-A au fost caracterizați de un diametru bazal al VD mai mare, o lungime a VD mai mică precum și volume ale VD mai mari comparativ cu grupul de control. Toți parametrii de funcție ai VD au avut valori mai reduse la pacienții cu RTF-A comparativ cu grupul de control. În plus, acești pacienți au avut un raport între diametrele bazal / mediu și bazal / lungime crescut, în timp ce indicele de sfericitate a fost scăzut. Spre deosebire, raportul dintre diametrul mediu / lungime a fost asemănător între pacienții din grupul RTF-A și subiecții din grupul de control. Aceste modificări descrise sunt caracteristice pentru dilatația localizată a VD la nivel bazal în RTF-A, remodelarea geometrică a VD adoptând un pattern conic. Pacienții cu RTF-V au avut diametrele bazal și medio-ventricular precum și lungimea VD mai mari comparativ cu subiecții control. Volumele VD au avut valori mai mari, iar parametrii de funcție VD mai mici în RTF-V decât în grupul de control ($p<0,001$). Suplimentar, pacienții cu RTF-V au

avut toate cele trei rapoarte dintre dimensiunile liniare (bazal / mediu, bazal / lungime și mediu / lungime) precum și indicele de sfericitate mai mari ($p < 0,001$ pentru toți) comparativ cu grupul de control (dezvoltând astfel dilatare importantă la toate nivelurile VD – bazal, medio-cavitar și longitudinal). Aceste modificări descrise caracterizează pattern-ul de tip sferic sau eliptic al remodelării geometrice a VD în RTF-V.

Pacienții cu RTF-A nu au dimensiuni și funcție a VD semnificativ anormale comparativ cu grupul de control (toate scorurile $Z < 2$). În schimb pacienții cu RTF-V au dimensiuni mai mari și funcție mai redusă a VD comparativ cu grupul de control. Astfel, scorurile Z ale VD au fost semnificativ mai mari în grupul RTF-V decât RTF-A ($p < 0,001$ pentru toate). Dimensiunile AD au fost semnificativ anormale în ambele grupuri de RTF comparativ cu grupul de control, cu V_{max} ale AD similare între cele două grupuri și V_{min} ale AD semnificativ mai mari în RTF-A decât în RTF-V. Ariile IT au fost semnificativ anormale în ambele grupuri, dar mai mari în RTF-V decât în RTF-A ($p = 0,01$ și $p < 0,001$). 73% dintre pacienții cu RTF-A severă și 18% dintre pacienții cu RTF-A non-severă au prezentat dilatare semnificativă a VD. Diferit de RTF-A, toți pacienții cu RTF-V au avut dilatare importantă a VD indiferent de gradul RTF.

DISCUȚII

În măsura cunoștințelor noastre acest studiu este primul care utilizează 3DE pentru a realiza o comparație sistematică a geometriei și funcției cavitațiilor cardiace drepte și IT între pacienții cu RTF-A și RTF-V cu grade similare ale severității RTF. Rezultatele noastre se rezumă astfel: (i) deși pacienții cu RTF-A au diametre bazale ale VD mai mari și volume și funcție sistolică ale VD mai mici comparativ cu grupul de control, acestea nu au avut valori semnificativ anormale (toate scorurile $Z < 2$); (ii) pacienții cu RTF-V au diametre și volume ale VD semnificativ anormale (toate scorurile $Z > 2$) și funcție sistolică a VD

semnificativ mai redusă comparativ cu grupul de control; (iii) pattern-ul de remodelare geometrică a VD în RTF-A este asemănător unei deformări conice, caracterizat prin creșterea raportului între diametrul bazal / mediu precum și bazal / lungime și un indice de sfericitate redus; (iv) pattern-ul de remodelare geometrică a VD în RTF-V este similar unei deformări sferice sau eliptice, caracterizat prin creșterea tuturor diametrelor și a indicelui de sfericitate; (v) AD este semnificativ dilatat în ambele fenotipuri ale RTF, pacienții cu RTF-A având un Vmin al AD semnificativ mai mare decât cei cu RTF-V, în pofida unor Vmax ale AD asemănătoare; (vi) ariile IT, gradul de restricție a foștelor, înălțimea și volumele de tenting ale VT au fost semnificativ mai mari în RTF-V comparativ cu RTF-A.

RTF a fost împărțită recent în fenotipuri diferite, având etiologii și prognostic diferit (5). Topilsky et al. (31) au studiat alterările geometriei cardiace apărute la pacienții cu RTF idiopatică (RTF-i) și RTF-V. Asemănător studiului nostru, pacienții cu RTF-i au avut diametre bazale al VD mai mari și lungimi ale VD mai mici comparativ cu RTF-V. În schimb diametrele medio-cavitare ale VD au fost asemănătoare la pacienții cu RTF-i și RTF-V. Aceste diferențe ar putea fi explicate de caracteristicile diferite ale cohortelor studiate. Prevalența FA în lotul de pacienți cu RTF-i a fost de 51%, iar toate cele trei grupuri studiate au avut prevalențe similare ale FA. Spre deosebire, în studiul nostru am selectat doar pacienți cu FA persistentă de lungă durată / permanentă pentru a fi incluși în grupul RTF-A și doar pacienți cu HTP și în ritm sinusal pentru a fi incluși în grupul RTF-V. De asemenea, două loturi diferite de subiecți sănătoși corelați pe vârste și sexe au fost selecționate pentru a fi comparate cu cele două subgrupuri de RTF și a identifica într-un mod corect modificările specifice fiecăruia dintre acestea.

Prin utilizarea dimensiunilor liniare obținute din 3DE (care au o orientare în spațiu reproductibilă la pacienți diferiți) am demonstrat existența unor pattern-uri diferite de remodelare a VD în RTF-A și RTF-V, explicând astfel morfologia

diferită a complexului VT la acești pacienți. În RTF-A remodelarea geometrică este predominant conică, cu creșterea dimensiunilor bazale, dar menținerea unei lungimi și a unui diametru medio-cavitar VD normale. Astfel, mușchii papilari își mențin poziția anatomică normală, orientarea și distanța față de cuspele VT, determinând o retracție sistolică minimă a acestora. RTF-A este caracterizată de dilatarea IT, scăderea funcției sale de tip sfincterice și pierderea balanței dintre dimensiunile IT și ale cuspelor valvulare (10). Remodelarea geometrică a VD în RTF-V este eliptică sau sferică, caracterizată de creșterea diametrului medio-cavitar și a lungimii acestuia, determinând deplasarea mușchilor papilar și restricția sistolică consecutivă a foițelor VT.

Ghidurile curente sugerează că dilatarea VD ar putea fi un parametru sugestiv al severității RTF (13,18). Totuși, spre deosebire de fenotipul clasic de RTF-V, pacienții cu RTF-A pot avea regurgitare severă și volume VD normale, sau complet opus, pacienți cu RTF non-severă pot avea dilatare de VD. Spre urmare, în RTF-A absența dilatării VD nu ar trebui să constituie un indicator al unui grad mai puțin sever al RTF. Astfel, indicațiile actuale de intervenție chirurgicală asupra VT la pacienții intens simptomatici cu RTF severă sau ușor simptomatici în prezența disfuncției sau dilatării progresive a VD ar trebui să fie luate în considerare în mod diferit în funcție de etiologia RTF (32).

EVALUAREA SEVERITĂȚII REGURGITĂRII TRICUSPIDIENE FUNCȚIONALE PRIN METODA PISA CORECTATĂ IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

EROA și VolReg calculate folosind metoda PISA 2D (18,20) sunt printre parametrii cantitativi frecvent utilizați în stadializarea RTF. Utilizarea metodei PISA 2D pentru evaluarea severității RTF prezintă numeroase limitări (33): i. regurgitarea este adesea un fenomen dinamic, astfel încât EROA calculată prin această modalitate poate să nu fie echivalentă cu orificiul de regurgitare mediu pe parcursul întregii sistole (34); ii. vâscozitatea sangvină poate determina reducerea vitezei de curgere a fluxului (35); iii. orificiul de regurgitare nu este

punctiform, ci mai degrabă prezintă o deschidere finită, caracterizată adesea printr-o morfologie în formă de stea sau elipsoidală (21); iv. atât profilul de joasă presiune și viteză al cavităților cardiace drepte, cât și distorsiunea planului de regurgitare tricuspidiană rezultat prin rețracția cuspelor VT ar putea duce la aplatizarea hemisferelor PISA (36). Astfel folosirea metodei PISA 2D pentru cuantificarea RTF poate conduce la subestimarea severității acesteia (37). Însă este posibil ca prin aplicarea factorilor de corecție ce iau în considerare unghiul realizat de foițele tricuspidiene ($\alpha/180^\circ$) și viteza relativ scăzută a jetului de regurgitare să se îmbunătățească acuratețea formulei PISA clasice. Cu toate acestea, această ipoteză rămâne a fi demonstrată.

În consecință, obiectivele studiului nostru au fost să evaluăm: (i) dacă corectarea formulei convenționale PISA prin includerea unghiului realizat de cuspele VT și a vitezei jetului de regurgitare îmbunătățește acuratețea EROA și VolReg; (ii) impactul clinic al formulei PISA 2D corectate în stadializarea severității FTR în comparație cu metoda convențională necorectată.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Am analizat retrospectiv studiile ecocardiografice efectuate în perioada octombrie 2015 – octombrie 2021. Criteriile de includere au fost: prezența RTF cel puțin ușoară și a unui studiu ETT complet, inclusiv 2DE, examinare Doppler și 3DE. Criteriile de excludere au fost: vârsta < 18 ani, RT primară, prezența dispozitivelor electronice implantabile cardiace, șunturi intra-cardiace, regurgitare aortică / mitrală > ușoară și fereastră acustică inadecvată.

Seturile de date 2DE, Doppler și 3DE stocate digital au fost analizate offline folosind EchoPAC v204, GE, Horten, Norway. Conform schemei de gradare extinsă propusă recent (38), am clasificat severitatea FTR pe baza EROA folosind metoda PISA 2D convențională astfel: ușoară (<0,2 cm²), moderată (0,2-0,39 cm²), severă (0,4-0,59 cm²), masivă (0,6-0,79 cm²) și torențială (>0,8 cm²). Raza PISA a fost definită ca distanța cea mai mare în milimetri dintre

marginea de aliasing și orificiul de regurgitare (18,20). EROA convențională, necorectată, a fost calculată folosind formula: $6,28 r^2 \times Va/Vp$, unde r = raza PISA, Va = viteza de aliasing, Vp = viteza maximă a jetului de RT. VolReg prin metoda PISA a fost calculat ca $EROA \times VTIRT$, unde VTIRT reprezintă integrala viteză-timp a anvelopei Doppler continuu a jetului de RT. EROA corectată (EROAc), ce ia în considerare unghiul de tenting al cuspelor VT (α) și vitezele mici ale jetului a fost calculată ca $6,28 r^2 \times Va \times \left(\frac{\alpha}{180}\right) \times \frac{Vp - Va}{Vp}$, unde α este unghiul determinat de cuspele VT. Unghiul de tenting al foștelor VT (α) a fost măsurat după îndepărtarea semnalului Doppler color în același cadru în care s-a calculat raza PISA. VolReg prin metoda cantitativă 3DE volumetrică (3DEV) = volumul bătaie (VB) total al VD – VB total al VS, obținute prin scăderea respectivelor volume tele-sistolice din cele tele-diastolice măsurate prin 3DE (30,38). EROA prin 3DEV = VolReg/VTIRT, iar Freg = VolReg/VB al VD (39).

Variabilele continue au fost exprimate ca mediană și amplitudine inter-quartilă (AIQ), iar cele categorice ca număr sau procente. Variabilele categorice și continue au fost comparate folosind testul Chi² și testul Kruskal-Wallis. Au fost efectuate diagrame Bland-Altman pentru a testa acuratețea calculului prin metoda PISA convențională și cea corectată comparativ cu cele obținute folosind 3DEV. Statistica K a lui Cohen a fost folosită pentru a testa acordul dintre valorile derivate din metodele PISA convențională și corectată și 3DEV în gradarea severității RTF. Analiza curbilor ROC a fost utilizată pentru a determina capacitatea caracteristicilor geometrice ale VT de a prezice o schimbare a gradului de severitate a RTF. Diferențele au fost considerate semnificative statistic la o valoare $p < 0,05$.

REZULTATE

Dintr-un total de 180 pacienți analizați, 35 au fost excluși din cauza unei examinări ETT incomplete sau a unui set de date inadecvat și 43 au fost excluși

din cauza insuficienței mitrale și/sau aortice mai mult decât ușoare. Cohorta de studiu finală a fost constituită din 102 pacienți.

Pacienții au fost împărțiți în 5 grupuri de severitate a RTF în funcție de EROA determinată prin 3DEV. RTF ușoară, moderată, severă, masivă și torențială au fost prezente la 23%, 44%, 15%, 8% și, respectiv 10% dintre pacienți. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între parametrii care descriu dimensiunea și funcția VS între cele 5 grupuri. În schimb, parametrii care descriu atât geometria cavitațiilor cardiace drepte, cât și geometria VT au avut valori semnificativ mai crescute cu creșterea gradului RTF. Frația de ejeție a VD a fost semnificativ mai scăzută pe măsura creșterii severității RTF.

Atât VolReg prin metoda PISA corectată (VolRegc) (mediana=25 mL, AIQ=5-45 mL) cât și EROAc (mediana=0,29 cm², AIQ=0,03-0,55 cm²) au fost semnificativ mai mari decât VolReg (mediana=19 mL, AIQ=4-33 mL, p<0,001) și EROA (mediana=0,22 cm², AIQ=0,01-0,44 cm², p<0,001). Cu toate acestea, metoda PISA corectată a subestimat atât valorile VolReg (mediana=28mL, AIQ=9-47 mL, p<0,001) cât și ale EROA (mediana=0,34, AIQ= 0,06-0,62 cm², p<0,001) măsurate prin 3DEV. Graficele Bland-Altman au arătat că VolRegc (bias= -3,7 mL, limite ale acordului, LOA= ±2,8 mL) și EROAc (bias= -0,05 cm², LOA= ±0,03 cm²) au avut valori mai asemănătoare cu VolReg și EROA calculate folosind 3DEV, decât cu VolReg (bias= -11,3 mL, LOA= ±13,9 mL) și EROA (bias= -0,16 cm², LOA= ±0,30 cm²) calculate prin metoda PISA convențională. Mai mult, EROAc (r= 0,972) și VolRegc (r= 0,965) au fost mai strâns corelate cu măsurătorile corespunzătoare obținute folosind 3DEV (p<0,05) decât EROA (r= 0,943) și RegVol (r= 0,921).

Corectarea metodei PISA prin includerea în formula de calcul a unghiului de tenting format de cuspele VT și a vitezei de curgere a jetului de RT a dus la o modificare a gradului de severitate a RTF la 38/102 (37%, p<0,001) dintre pacienții studiului. Utilizarea parametrilor obținuți prin PISA corectată a determinat o creștere semnificativă a sensibilității (93,8% [ÎI 95%, 79,7% -

99,2%]), valorii predictive negative (97,2% [Î 95%, 90% - 99,2%]) și a preciziei (98 % [Î 95%, 93,1,40% - 99,7%]) de a identifica pacienții cu RTF severă ($p < 0,001$ pentru toate), în timp ce specificitatea și valoarea predictivă pozitivă au rămas neschimbate.

DISCUȚII

În măsura cunoștințelor noastre, acesta este primul studiu care evaluează acuratețea relativă și impactul clinic al VolReg și EROA măsurate folosind metoda convențională PISA și metoda PISA corectată prin includerea impactului geometriei VT și a vitezei fluxului de RT în stadializarea severității RTF. Rezultatele studiului nostru pot fi rezumate după cum urmează: (i) metoda PISA convențională a subestimat severitatea RTF, ducând la o clasificare eronată a 37% pacienți; (ii) corecția formulei PISA a îmbunătățit concordanța valorilor VolReg și EROA calculate folosind PISA și 3DEV; (iii) modificarea gradului de severitate a RTF a fost în principal la pacienții cu RTF mai mult decât ușoară.

Ghidurile actuale recomandă metoda PISA 2D pentru a calcula EROA și VolReg la pacienții cu RT (18,20), ceea ce a condus astfel la subestimarea severității RT la mulți pacienți (40–43), afectând stratificarea lor prognostică (30,44) și întârziind momentul intervenției la nivelul VT (32,45). La pacienții noștri EROA și VolReg calculate prin metoda PISA convențională au fost cu 24% și 25% mai mici decât EROA și RegVol obținute prin 3DEV. Prin corectarea metodei PISA convențională pentru unghiul de tenting al cuspelor VT și viteza jetului de RT, am obținut o concordanță semnificativ mai bună între EROA și RegVol calculate prin PISA și 3DEV, cu bias minim și LOA îngust între cele două metode. Diferențele obținute au avut de asemenea impact clinic deoarece au reclasificat gradul RTF la 37% dintre pacienții noștri. Schimbarea gradului RTF a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu RTF mai mult decât ușoară comparativ cu pacienții cu RTF ușoară (44% față de 27%, $p < 0,001$). Acest lucru este probabil legat de creșterea previzibilă a gradului de restricție al foițelor VT

și de scăderea vitezei jetului de regurgitare la grade mai severe ale RTF. În acest sens, am obținut că pacienții cu înălțimea de tenting, aria de tenting și unghiul foștelor VT de peste 5,5 mm, 1,42 cm² și respectiv 217,5° au severitatea RTF subestimată prin folosirea metodei PISA convențională.

În cele din urmă, rezultatele noastre care arată că prin utilizarea metodei PISA convențională, atât EROA, cât și VolReg au valori semnificativ mai mici comparativ cu cele obținute prin metoda PISA corectată, pot explica valorile prag diferite din studii ale EROA și VolReg asociate cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu RTF (39,46,47). Utilizarea unei formule corectate în locul unui factor de corecție fix pentru a calcula EROA și VolReg prin metoda PISA la pacienții cu RTF este esențială din cauza gradului diferit de tenting al foștelor VT în fenotipurile atrial și ventricular ale RTF (9), precum și a gamei largi de funcții sistolice a VD care poate afecta viteza jeturilor de regurgitare la acești pacienți.

EVALUAREA AUTOMATĂ A VOLUMULUI ȘI FUNCȚIEI ATRIULUI STÂNG PRIN ECOCARDIOGRAFIE SPECKLE-TRACKING

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Dimensiunea și funcția AS reprezintă parametri cheie pentru evaluarea funcției diastolice a VS (48). Ghidurile actuale recomandă cuantificarea volumelor AS prin 2DE, utilizând fie metoda sumăției discurilor (MSD), fie metoda arie-lungime și evaluarea funcției AS prin ecocardiografie Doppler (30). Însă utilizând diagramele recomandate un procent variabil de pacienți (între 8% și 21%) sunt clasificați ca având funcție diastolică indeterminată (49–51). Mai mult, evaluarea corectă a funcției diastolice a VS este și mai dificilă la pacienții cu FA. Strainul AS măsurat prin 2DSTE este un parametru relativ nou utilizat pentru evaluarea funcției acestuia, dovedind în același timp o utilitate clinică crescută. Strainul global longitudinal al AS în perioada de rezervor a fost propus

ca o nouă modalitate pentru reducerea numărului de pacienți clasificați ca având funcție diastolică indeterminată (50,52,53).

Un produs secundar obținut prin analiza prin 2DSTE a AS este măsurarea automată a V_{max} al AS. Totuși, fezabilitatea și acuratețea măsurătorilor automate ale V_{max} al AS obținut prin 2DSTE nu au fost niciodată demonstrate. Prin urmare, obiectivele acestui studiu au fost: (i) evaluarea fezabilității măsurătorii automate a V_{max} al AS prin 2DSTE; (ii) compararea valorilor V_{max} al AS obținut automat prin 2DSTE cu măsurătorile convenționale prin 2DE MSD și 3DE și (iii) analizarea acurateței și reproductibilității celor trei modalități ecocardiografice utilizate pentru măsurarea V_{max} al AS.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Am înrolat în mod prospectiv 210 pacienți consecutivi evaluați prin ETT clinic-indicată. Criteriile de includere au fost pacienți cu vârstă peste 17 ani și acordarea consimțământului informat pentru participarea la studiu. Un subgrup de 26 de pacienți care au fost supuși CMR clinic-indicată în aceeași zi cu evaluarea prin ETT a constituit cohorta de validare. Toate măsurătorile ecocardiografice volumetrice tridimensionale și prin speckle-tracking au fost efectuate utilizând software-uri dedicate incluse în EchoPac v204 (GE, Vingmed). Pentru măsurarea V_{max} al AS prin 2DE s-a utilizat MSD biplană, precum recomandă ghidurile actuale (30). Geometria AS a fost evaluată prin indicele de sfericitate, calculat ca raportul dintre V_{max} al AS măsurat prin 3DE și volumul unei sfere al cărei diametru este lungimea AS măsurată în TS VS. Examinările prin CMR au fost efectuate utilizând un echipament de 1.5 T (Siemens AVANTO, Erlangen, Germany). V_{max} al AS a fost măsurat prin MSD biplană utilizând software-ul CMR 42, Circle, Canada, versiunea 5.12.1.

Variabilele continue au fost exprimate ca mediană și AIQ. Variabilele categorice au fost raportate ca procentaje. Diferențele dintre V_{max} ale AS obținute prin 2DE, 2DSTE, 3DE și CMR au fost comparate prin testul Wilcoxon

rank-sum. Testul non-parametric tau al lui Kendall a fost folosit pentru analiza corelațiilor dintre Vmax ale AS. Graficele Bland-Altman au fost folosite pentru aprecierea concordanței dintre Vmax ale AS.

REZULTATE

Populația finală de studiu a fost de 198 pacienți (fezabilitate 94%), cu avut valori ale Vmax al AS între 34 și 197 mL, fiind predominant bărbați cu diverse patologii cardiovasculare. Cohorta de validare fost constituită din 26 pacienți consecutivi (vârsta mediană 59 ani, AIQ=17-83 ani; 21 bărbați) care au fost examinați prin ETT și CMR în aceeași zi. Vmax măsurate prin CMR (mediană=76 mL, AIQ=59-89 mL) au fost similare cu Vmax măsurate prin 3DE (mediană=72 mL, AIQ=57-87 mL, $p=0,097$). În schimb, 2DE (mediană=63 mL, AIQ=53-78 mL, $p<0,001$) și 2DSTE (mediană=63 mL, AIQ=51-76 mL, $p<0,001$) au subestimat Vmax al AS măsurat prin CMR. Măsurătorile ETT și CMR ale Vmax al AS au fost puternic corelate între ele. Analiza Bland-Altman a arătat o subestimare asemănătoare a Vmax al AS obținut prin 2DSTE și 2DE comparativ cu CMR (*bias*=-9,5 mL, LOA \pm 16 mL și -8 mL, LOA \pm 17 mL). Spre deosebire, Vmax al AS măsurat prin 3DE a fost similar cu cel obținut prin CMR (*bias*=-2 mL, LOA \pm 10 mL). Prin urmare Vmax al AS măsurat prin 3DE a fost utilizat ca referință pentru compararea celor obținute prin 2DE și 2DSTE în cohorta clinică.

La cei 198 de pacienți incluși în studiu, Vmax al AS obținut prin 2DE, 2DSTE și 3DE au fost strâns corelate între ele. Vmax ale AS măsurate prin 3DE au fost semnificativ mai mari decât cele obținute prin 2DE și 2DSTE ($p<0,001$ pentru toate). Deși graficele Bland-Altman au arătat că 2DE și 2DSTE subestimează Vmax al AS comparativ cu 3DE, Vmax ale AS măsurate prin 2DE și 2DSTE au avut valori similare. Concordanța dintre Vmax ale AS măsurate prin cele 3 metode ecocardiografice nu a fost influențată de funcția VS. Totuși, concordanța dintre 2DE și 2DSTE cu 3DE a fost semnificativ mai mică la pacienții cu o geometrie a AS mai sferică decât la cei cu un AS mai eliptic. În

plus, utilizând fie 2DE, fie 2DSTE pentru calcularea Vmax nu a influențat definirea pacienților ca având AS ușor dilatat, moderat dilatat sau sever dilatat.

DISCUȚII

În măsura cunoștințelor noastre acesta este primul studiu prospectiv care evaluează fezabilitatea, acuratețea și reproductibilitatea măsurării automate a Vmax al AS obținută prin 2DSTE. Rezultatele noastre sunt următoarele: (i) Vmax automat al AS obținut prin 2DSTE a fost foarte fezabil într-o cohortă relativ mare de pacienți cu un interval larg de valori ale Vmax al AS evaluați prin ETT indicată clinic; (ii) Vmax automate ale AS obținute prin 2DSTE au fost foarte asemănătoare cu cele obținute prin MSD 2DE; (iii) deși Vmax al AS prin 2DSTE a subestimat Vmax al AS măsurat prin 3DE și CMR, gradul de subestimare a fost similar cu cel al MSD 2DE; (iv) Vmax automat al AS derivat din 2DSTE a avut reproductibilitate intra- și inter-observator excelentă.

Remodelarea AS este comun întâlnită și este un marker sensibil al efectelor adverse cardiovasculare în diverse patologii cardiace precum insuficiență cardiacă cu FEVS redusă (54) și păstrată (55), FA (56) și cardiomiopatii (57). Vmax are cea mai mare valoare diagnostică și prognostică (30), însă importanța raportării funcției AS împreună cu dimensiunea AS a crescut în ultimii ani. Totuși, fezabilitatea, acuratețea și reproductibilitatea măsurării automate a Vmax al AS obținut prin analiza 2DSTE nu au fost niciodată raportate.

Studiul nostru a demonstrat că Vmax ale AS obținute prin 2DE și 2DSTE au avut valori similare. Utilizarea fie a 2DE, fie a 2DSTE nu a influențat stadializarea dilatării AS. Totuși, Vmax obținute prin 2DSTE prezintă aceleași limitări ca și 2DE deoarece se bazează pe același algoritm și ipoteze asupra geometriei AS (58). Prin urmare Vmax ale AS obținute prin 2DE și 2DSTE au fost semnificativ mai mici decât cele măsurate prin 3DE. Spre deosebire de 2DE, 3DE nu este influențată de ipotezele legate de geometria AS și nu este afectată de scurtarea axului lung al AS în incidența apicală (59).

CONCLUZII

Definirea etiologiei RTF și diferențierea corectă între fenotipul atrial și cel ventricular joacă un rol crucial în managementul pacienților. Rezultatele studiilor noastre oferă informațiile necesare elucidării cascadelor fiziopatologice distincte implicate în dezvoltarea celor două fenotipuri ale RTF precum și alegerii corecte a opțiunilor terapeutice adecvate fiecărui fenotip. Astfel, pacienții cu RTF-A au V_{min} al AD mai mare și ariile IT mai mici decât pacienții cu RTF-V, în ciuda unor valori similare și semnificativ crescute ale V_{max} al AD și aceleași distribuții a severității RTF. În plus, pacienții cu RTF-A au dimensiuni și funcție normală a VD, spre deosebire de pacienții cu RTF-V care prezintă dilatare și disfuncție semnificativă de VD.

Mai mult decât atât, deși metoda PISA 2D este cea recomandată în prezent pentru a evalua severitatea RTF în ciuda limitărilor bine-cunoscute, studiul nostru a demonstrat că aplicarea factorilor de corecție care țin cont de distorsiunile geometrice ale VT și fluxului proximal al jetului de RT poate reduce substanțial subestimarea severității acesteia și o reclasifică la 37% dintre pacienți. Deoarece reclasificarea severității are loc semnificativ mai frecvent la pacienții cu RTF moderată sau severă, utilizarea formulei PISA corectate poate avea un impact asupra managementului și prognosticului acestor pacienți.

În final, am demonstrat că, în condiția achizițiilor 2DE corecte, V_{max} obținut automat prin analiza prin 2DSTE a AS este foarte fezabil, are o precizie similară cu calculul acestuia prin MSD biplană convențională și este foarte reproductibil. Rezultatele noastre ar trebui să motiveze ecocardiografiștii în includerea evaluării AS prin 2DSTE în practica de rutină deoarece ar putea ajuta clinicienii în stadializarea corectă a funcției diastolice la pacienții cu FA și RTF, conferind simultan doi parametri robusți cu valoare prognostică demonstrată - dimensiunea și funcția AS.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Badano LP, Muraru D, Enriquez-Sarano M. Assessment of functional tricuspid regurgitation. *European Heart Journal*. 2013;34(25):1875–84.
2. Asmarats L, Taramasso M, Rodés-Cabau J. Tricuspid valve disease: diagnosis, prognosis and management of a rapidly evolving field. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Sep;16(9):538–54.
3. Prihadi EA, Delgado V, Leon MB, Enriquez-Sarano M, Topilsky Y, Bax JJ. Morphologic Types of Tricuspid Regurgitation: Characteristics and Prognostic Implications. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):491–9.
4. Silbiger JJ. Atrial functional tricuspid regurgitation: An underappreciated cause of secondary tricuspid regurgitation. *Echocardiography*. 2019;36(5):954–7.
5. Muraru D, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, Bartos D, Aruta P, Mihaila S, et al. Functional Regurgitation of Atrioventricular Valves and Atrial Fibrillation: An Elusive Pathophysiological Link Deserving Further Attention. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2020;33(1):42–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.08.016>
6. Utsunomiya H, Harada Y, Susawa H, Ueda Y, Izumi K, Itakura K, et al. Tricuspid valve geometry and right heart remodelling: Insights into the mechanism of atrial functional tricuspid regurgitation. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;21(10):1068–78.
7. Guta AC, Badano LP, Tomaselli M, Mihalcea D, Bartos D, Parati G, et al. The pathophysiological link between right atrial remodeling and functional tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation. A three-dimensional echocardiography study. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731721000067>
8. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention* [Internet]. 2021 Nov;17(10):791–808. Available from: <https://eurointervention.pconline.com/doi/10.4244/EIJ-D-21-00695>
9. Florescu DR, Muraru D, Florescu C, Volpato V, Caravita S, Perger E, et al. Right heart chambers geometry and function in patients with the atrial and the ventricular phenotypes of functional tricuspid regurgitation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2021 Nov 8; Available from: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab211>
10. Muraru D, Caravita S, Guta AC, Mihalcea D, Branzi G, Parati G, et al. Functional Tricuspid Regurgitation and Atrial Fibrillation: Which Comes First, the Chicken or the Egg? Case [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.case.2020.04.011>

11. Ortiz-Leon XA, Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes MC, Ivey-Miranda JB, Pereira J, Crandall I, et al. Understanding tricuspid valve remodelling in atrial fibrillation using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):747–55.
12. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European association of echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: Mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *European Journal of Echocardiography*. 2010;11(4):307–32.
13. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611–44.
14. Prihadi EA, Delgado V, Hahn RT, Leipsic J, Min JK, Bax JJ. Imaging Needs in Novel Transcatheter Tricuspid Valve Interventions. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(5):736–54.
15. Fukuda S, Saracino G, Matsumura Y, Daimon M, Tran H, Greenberg NL, et al. Three-dimensional geometry of the tricuspid annulus in healthy subjects and in patients with functional tricuspid regurgitation: A real-time, 3-dimensional echocardiographic study. *Circulation*. 2006;114(SUPPL. 1):492–8.
16. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OII, McGhie JS, Frowijn R, Nemes A, et al. Assessment of normal tricuspid valve anatomy in adults by real-time three-dimensional echocardiography. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2007;23(6):717–24.
17. Florescu DR, Muraru D, Volpato V, Gavazzoni M, Caravita S, Tomaselli M, et al. Atrial Functional Tricuspid Regurgitation as a Distinct Pathophysiological and Clinical Entity: No Idiopathic Tricuspid Regurgitation Anymore. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2022.
18. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2017;30(4):303–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
19. Hahn RT. State-of-the-art review of echocardiographic imaging in the evaluation and treatment of functional tricuspid regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12):1–15.
20. Zaidi A, Oxborough D, Augustine DX, Bedair R, Harkness A, Rana B, et al. Echocardiographic assessment of the tricuspid and pulmonary valves:

- a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2020;7(4):G95–122.
21. Hahn RT, Thomas JD, Khalique OK, Cavalcante JL, Praz F, Zoghbi WA. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(3):469–90.
 22. Addetia K, Muraru D, Badano LP, Lang RM. New Directions in Right Ventricular Assessment Using 3-Dimensional Echocardiography. *JAMA Cardiology*. 2019;4(9):936–44.
 23. Kabasawa M, Kohno H, Ishizaka T, Ishida K, Funabashi N, Kataoka A, et al. Assessment of functional tricuspid regurgitation using 320-detector-row multislice computed tomography: Risk factor analysis for recurrent regurgitation after tricuspid annuloplasty. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. 2014;147(1):312–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.017>
 24. Lopes BBC, Hashimoto G, Bapat VN, Sorajja P, Scherer MD, Cavalcante JL. Cardiac Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Tricuspid Valve: Preprocedural Planning and Postprocedural Follow-up. *Interventional Cardiology Clinics*. 2022 Jan;11(1).
 25. Agricola E, Asmarats L, Maisano F, Cavalcante JL, Liu S, Milla F, et al. Imaging for Tricuspid Valve Repair and Replacement. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(1):61–111.
 26. Muraru D, Addetia K, Guta AC, Roberto C, Genovese D, Veronesi F, et al. Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation: a three-dimensional echocardiographic study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;i:1–9.
 27. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119.
 28. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(2):1–9.
 29. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2010;23(7):685–713. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
 30. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular

- imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71.
31. Topilsky Y, Khanna A, le Toumeau T, Park S, Michelena H, Suri R, et al. Clinical context and mechanism of functional tricuspid regurgitation in patients with and without pulmonary hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):314–23.
 32. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* [Internet]. 2021 Aug 28; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab395/6358470>
 33. Badano LP, Hahn R, Zanella H, Araiza Garaygordobil D, Ochoa-Jimenez RC, Muraru D. Morphological Assessment of the Tricuspid Apparatus and Grading Regurgitation Severity in Patients With Functional Tricuspid Regurgitation: Thinking Outside the Box. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(4):652–64.
 34. Rodriguez L, Anconina J, Flachskampf FA, Weyman AE, Levine RA, Thomas JD. Impact of Finite Orifice Size on Proximal Flow Convergence. Implications for Doppler Quantification of Valvular Regurgitation [Internet]. Vol. 70, *Circulation Research*. 1992. Available from: <http://ahajournals.org>
 35. Pu M, Vandervoort PM, Griffin BP, Leung DY, Stewart WJ, Cosgrove DM, et al. Quantification of Mitral Regurgitation by the Proximal Convergence Method Using Transesophageal Echocardiography. *Circulation* [Internet]. 1995 Oct 15;92(8):2169–77. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.8.2169>
 36. Rivera JM, Vandervoort PM, Mele D, Siu S, Morris E, Weyman AE, et al. Quantification of tricuspid regurgitation by means of the proximal flow convergence method: A clinical study. *American Heart Journal*. 1994;May:1354–62.
 37. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012;13(1):1–46.
 38. Hahn RT, Zamorano JL. The need for a new tricuspid regurgitation grading scheme. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1342–3.
 39. Muraru D, Previtiero M, Ochoa-Jimenez RC, Guta AC, Figliozzi S, Gregori D, et al. Prognostic validation of partition values for quantitative parameters to grade functional tricuspid regurgitation severity by conventional echocardiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2021;22(2):155–65.
 40. Hahn RT, Meduri CU, Davidson CJ, Lim S, Nazif TM, Ricciardi MJ, et al. Early Feasibility Study of a Transcatheter Tricuspid Valve

- Annuloplasty: SCOUT Trial 30-Day Results. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1795–806.
41. Grossmann G, Stein M, Kochs M, Hö M, Koenig W, Hombach V, et al. Comparison of the proximal flow convergence method and the jet area method for the assessment of the severity of tricuspid regurgitation. Vol. 19, *European Heart Journal.* 1998.
 42. Chen TE, Kwon SH, Enriquez-Sarano M, Wong BF, Mankad S v. Three-dimensional color doppler echocardiographic quantification of tricuspid regurgitation orifice area: Comparison with conventional two-dimensional measures. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2013 Oct;26(10):1143–52.
 43. Abdellaziz D, Geraldine O, Nadira H, Eleonora A, Jing Y, T HR. Quantifying Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC: Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2019 Mar 1;12(3):560–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.015>
 44. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, McGrady M, Wilcox I, Celermajer D, et al. Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal.* 2019;40(5):476–84.
 45. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):450–500.
 46. Peri Y, Sadeh B, Sherez C, Hochstadt A, Biner S, Aviram G, et al. Quantitative assessment of effective regurgitant orifice: Impact on risk stratification, and cut-off for severe and torrential tricuspid regurgitation grade. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging.* 2020;21(7):768–76.
 47. Bartko PE, Arfsten H, Frey MK, Heitzinger G, Pavo N, Cho A, et al. Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation: Implications of Quantitative Doppler Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2019 Mar 1;12(3):389–97.
 48. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* [Internet]. 2016;17(12):1321–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
 49. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2017;10(7):735–43.

50. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1405–15.
51. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M, et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;1–10.
52. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1961–77.
53. Thomas L, Muraru D, Popescu BA, Sitges M, Rosca M, Pedrizzetti G, et al. Evaluation of Left Atrial Size and Function: Relevance for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography [Internet]*. 2020;33(8):934–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.03.021>
54. Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, et al. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):e007696.
55. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):891–900.
56. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology [Internet]*. 2016;220:208–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.197>
57. Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, Mertens BJ, Atsma DE, Schaliij MJ, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(2):1–10.
58. Mor-Avi V, Yodwut C, Jenkins C, Khl H, Nesser HJ, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: Multicenter study for validation with CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(8):769–77.
59. Surkova E, Muraru D, Aruta P, Romeo G, Bidviene J, Cherata D, et al. Current Clinical Applications of Three-Dimensional Echocardiography: When the Technique Makes the Difference. *Current Cardiology Reports [Internet]*. 2016;18(11):109. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0787-9>