

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II**

BOGDAN CARINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**EFECTELE FRECVENȚEI CARDIACE ASUPRA
PERFORMANȚEI CARDIACE EVALUATĂ PRIN
METODE NON-INVAZIVE**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. LIGHEZAN DANIEL FLORIN

**Timișoara
2025**

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VII
Lista abrevierilor	VIII
Index tabele	X
Index figuri	XI
INTRODUCERE	XIII

PARTEA GENERALĂ

1. Variabilitatea ritmului cardiac și sistemul nervos autonom în evaluarea clinică	1
1.1. Evoluția istorică a variabilității ritmului cardiac	1
1.2. Introducere în variabilitatea ritmului cardiac	2
1.2.1. Fundamentele fiziologice ale variabilității ritmului cardiac	2
1.2.2. Sistemele nervoase centrale și intrinseci ale inimii	3
1.2.3. Neurocardiologia și SNC	3
1.3. Analiza variabilității ritmului cardiac: abordări în domeniul timpului și frecvenței	4
1.3.1. Analiza în domeniul timpului a variabilității ritmului cardiac	6
1.3.2. Analiza în domeniul frecvenței a variabilității ritmului cardiac	8
1.3.3. Măsurători non-liniare ale variabilității ritmului cardiac	9
1.4. Considerații practice pentru analiza în domeniul timpului și frecvenței a variabilității ritmului cardiac	11
1.5. Limitări în măsurarea variabilității ritmului cardiac	12
1.6. Tehnologii și dispozitive portabile	
1.7. Aplicații clinice ale variabilității ritmului cardiac în stratificarea riscului, monitorizarea intervențiilor terapeutice și prognostic	13
1.7.1. Importanța clinică și stratificarea riscului	13
1.7.2. Monitorizarea intervențiilor terapeutice	14
1.7.3. Valoarea prognostică a variabilității ritmului cardiac	15
2. Ecocardiografie, fracția de ejeție a ventriculului stâng și GLS: măsuratori și metodologii	16
2.1. Introducere în ecocardiografie	16
2.2. Principiile speckle tracking	16
2.3. Evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng	19
2.4. Evaluarea deformării longitudinale globale	20
2.5. Evaluarea ecocardiografică a funcției diastolice a ventriculului stâng	21
2.6. Aplicații clinice ale speckle tracking și GLS	22
2.7. Limitări și considerații în utilizarea speckle tracking și GLS	23
2.8. Direcții viitoare și integrarea GLS în practica clinică	23

3. Variabilitatea ritmului cardiac și performanța cardiacă în diferite patologii	24
3.1. Hipotiroidismul și variabilitatea ritmului cardiac	24
3.1.1. Disfuncția autonomă în hipotiroidism	24
3.1.2. Măsurători ale variabilității ritmului cardiac în hipotiroidism	25
3.1.3. Implicații clinice ale modificărilor variabilității ritmului cardiac în hipotiroidism	26
3.2. Funcția autonomă și performanța cardiacă la femeile însărcinate cu tulburări hipertensive	27
3.2.1. Reglarea autonomă și variabilitatea ritmului cardiac în sarcina hipertensivă	27
3.2.2. Evaluarea performanței cardiace cu GLS	28
3.2.3. Implicații clinice și monitorizare în tulburările hipertensive ale sarcinii	29
3.3. Variabilitatea ritmului cardiac și GLS la pacienții post-infarct miocardic	30
3.3.1. Variabilitatea ritmului cardiac ca marker al disfuncției autonome la pacienții post-infarct miocardic	31
3.3.2. GLS în evaluarea funcției miocardice post-infarct	31
3.3.3. Utilizarea integrată a variabilității ritmului cardiac și alungirii longitudinale globale în evaluarea riscului post-infarct	32

PARTEA SPECIFICĂ

4. Obiective generale	33
5. Cercetarea 1 - Hypothyroidism And Heart Rate Variability: Implications For Cardiac Autonomic Regulation	35
5.1. Introducere	35
5.2. Materiale și metode	36
5.2.1. Populația de studiu	36
5.2.2. Analiza variabilității ritmului cardiac	37
5.2.3. Analiza statistică	38
5.3. Rezultate	39
5.3.1. Descrierea populației de studiu	39
5.3.2. Analiza variabilității ritmului cardiac	42
5.4. Discuții	47
5.5. Concluzii	51
6. Cercetarea 2 - Autonomic Dysfunction And Cardiac Performance In Pregnant Women With Hypertensive Disorders: A Comparative Study Using Heart Rate Variability And Global Longitudinal Strain	52
6.1. Introducere	52
6.2. Materiale și metode	53
6.2.1. Populația de studiu	53
6.2.2. Analiza variabilității ritmului cardiac și evaluarea performanței cardiace	55

6.2.3. Analiza statistică	56
6.3. Rezultate	57
6.3.1. Descrierea grupului de studiu	57
6.3.2. Analiza variabilității ritmului cardiac	58
6.3.3. Analiza performanței cardiace	62
6.4. Discuții	64
6.5. Concluzii	69
7. Cercetarea 3 - Heart Rate Variability And Global Longitudinal Strain For Prognostic Evaluation And Recovery Assessment In Conservatively Managed Post-Myocardial Infarction Patients	70
7.1. Introducere	70
7.2. Materiale și metode	72
7.2.1. Populația de studiu	72
7.2.2. Analiza variabilității ritmului cardiac și evaluarea performanței cardiace	73
7.2.3. Analiza statistică	74
7.3. Rezultate	75
7.3.1. Descrierea grupului de studiu	75
7.3.2. Analiza variabilității ritmului cardiac	77
7.3.3. Analiza performanței cardiace	80
7.3.4. Asociații între variabilitatea ritmului cardiac, performanța cardiacă și factorii de risc	81
7.3.5. Măsurători ale variabilității ritmului cardiac în decedați vs. supraviețuitori	83
7.4. Discuții	85
7.5. Concluzii	89
8. Contribuții personale	91
CONCLUZII FINALE	93
REFERINȚE	95
ANEXE I.....	I

INTRODUCERE

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă una dintre principalele probleme globale de sănătate, contribuind semnificativ la ratele de morbiditate și mortalitate. Înțelegerea mecanismelor care influențează sănătatea cardiacă și evoluția pacienților este esențială pentru progresul îngrijirilor medicale. Această teză explorează instrumente inovatoare de diagnostic, în special variabilitatea RR a ritmului cardiac (HRV) și deformarea longitudinală globală (GLS), care au câștigat importanță ca metode non-invazive pentru evaluarea disfuncțiilor autonome și cardiace. Aceste tehnici oferă informații detaliate despre sănătatea cardiacă, fiind extrem de relevante pentru practica clinică contemporană. Prin evaluarea HRV și GLS în diverse condiții cardiovasculare, această cercetare își propune să îmbunătățească înțelegerea reglării autonome și a funcției miocardice, susținând în final dezvoltarea unor abordări terapeutice mai personalizate.

Potențialul clinic al HRV și GLS constă în capacitatea lor de a îmbunătăți precizia diagnostică și prognostică în populațiile cheie, inclusiv pacienții cu hipotiroidism, femeile însărcinate cu tulburări hipertensive asociate sarcinii (HDP) și persoanele post-infarct miocardic (IM). Fiecare dintre aceste grupuri prezintă modele distincte de disfuncție autonomă și miocardică, iar utilizarea HRV și GLS oferă informații critice despre dezvoltarea și evoluția acestor disfuncții. Prevalența crescută a BCV și complexitatea gestionării diverselor profiluri de pacienți subliniază nevoia urgentă de instrumente avansate de diagnostic și prognostic, pe care această teză își propune să o adreseze.

Obiectivul principal al acestei teze este evaluarea eficienței HRV și GLS în detectarea disfuncției autonome și a performanței cardiace în diverse condiții cardiovasculare. În mod particular, aceasta investighează relația dintre hipotiroidism și disfuncția autonomă prin HRV, performanța autonomă și cardiacă la femeile însărcinate cu HDP utilizând HRV și GLS, precum și valoarea prognostică a HRV și GLS la pacienții post-IM tratați conservator, fără revascularizare intervențională imediată. Lucrarea este structurată în jurul a trei studii originale care urmăresc să ofere perspective noi asupra interacțiunii dintre reglarea autonomă, funcția miocardică și sănătatea cardiovasculară.

Primul studiu analizează impactul hipotiroidismului asupra HRV, concentrându-se pe schimbările în funcția autonomă înainte și după tratamentul cu Levotiroxină (L-T4). Prin compararea parametrilor HRV înainte și după tratament, acest studiu evaluează modul în care restabilirea funcției tiroidiene influențează echilibrul autonom cardiac. Al doilea studiu investighează relația dintre HDP, precum hipertensiunea gestațională și preeclampsia, și parametrii HRV și GLS. Articolul de cercetare își propune să evalueze modul în care aceste tulburări afectează reglarea autonomă și funcția miocardică, oferind indicatori timpurii ai

riscului cardiovascular matern și fetal. Al treilea raport de cercetare evaluează utilitatea HRV și GLS ca instrumente prognostice la pacienții post-IM gestionati conservator. Prin monitorizarea schimbărilor în HRV și GLS în timp, studiul identifică markeri de recuperare și rezultate adverse, oferind perspective asupra evoluției funcției autonome și miocardice în perioada post-infarct.

Metodologia de cercetare integrează abordări observaționale și longitudinale. HRV a fost analizată utilizând măsurători în domeniul timp și în domeniul de frecvență pentru a evalua funcția autonomă, în timp ce GLS a fost măsurată prin ecocardiografie speckle-tracking (STE) pentru a evalua gradul de deformare miocardică. Colectarea datelor a inclus monitorizare electrocardiografică (ECG) și imagistică ecocardiografică, oferind informații cuprinzătoare despre funcția autonomă și cardiacă. Fiecare populație studiată a fost selectată cu atenție pe baza unor criterii de includere și excludere adaptate condiției cardiovasculare specifice investigate.

Rezultatele acestei teze sunt extrase din cele trei studii efectuate. La pacienții cu hipotiroidism, cercetarea a relevat reducerea semnificativă a HRV, indicând un dezechilibru autonom, care s-a îmbunătățit după tratamentul cu L-T4. Acest fapt sugerează că restabilirea nivelurilor hormonilor tiroidieni îmbunătățește activitatea parasimpatică și reduce riscul cardiovascular. În rândul femeilor însărcinate cu tulburări hipertensive, demersul analitic a identificat disfuncții autonome semnificative caracterizate prin reducerea HRV și creșterea activității simpatice, alături de valori reduse ale GLS, care indică disfuncție miocardică subclinică în această populație. Pentru pacienții post-IM, studiul a demonstrat că HRV și GLS sunt instrumente prognostice valoroase. Variabilitate RR scăzută și modificări ale GLS au fost asociate cu un risc mai mare de rezultate adverse, inclusiv aritmii și mortalitate, subliniind importanța monitorizării recuperării autonome și cardiace la acești pacienți.

În concluzie, această teză furnizează dovezi solide că HRV și GLS sunt instrumente esențiale, non-invasive, pentru evaluarea funcției autonome și cardiace în diverse condiții cardiovasculare. Aceste instrumente oferă perspective valoroase pentru predicția evoluției pacienților și ghidarea gestionării clinice, devenind componente critice ale îngrijirii cardiovasculare moderne. Prin aplicarea HRV și GLS, această cercetare avansează înțelegerea disfuncțiilor autonome și miocardice, contribuind la efortul general de îmbunătățire a îngrijirii pacienților în medicina cardiovasculară.

PARTE GENERALA

HRV măsoară variația intervalelor de timp dintre bătăile consecutive ale inimii, fiind un marker non-invaziv esențial pentru evaluarea reglării autonome a funcției cardiace. Ritmul sinus, determinat de depolarizarea nodului sinoatrial (SA), este reglat de sistemul nervos autonom (SNA), care include două componente principale: sistemul nervos simpatic (SNS) și sistemul nervos parasimpatic (SNPS). SNS stimulează creșterea frecvenței cardiace, în timp ce SNPS o reduce, asigurând astfel un echilibru autonom. În condiții de repaus, tonusul parasimpatic domină, contribuind la menținerea unui răspuns fiziologic echilibrat.

HRV reflectă interacțiunea dinamică dintre SNS și SNPS, oferind informații valoroase despre capacitatea organismului de a se adapta la stresori fiziologici și despre starea generală a sistemului cardiovascular. Este deosebit de utilă pentru evaluarea funcției autonome, a răspunsurilor la stres și a riscului cardiovascular. Interpretarea HRV depinde însă de context, inclusiv de condițiile de înregistrare și de durata monitorizării. Analiza HRV oferă o perspectivă detaliată asupra flexibilității sistemului cardiovascular, evidențiind capacitatea acestuia de a se adapta la cerințele variabile ale organismului.

Rolul sistemului nervos în reglarea autonomă a funcției cardiace este esențial, iar medulla oblongata joacă un rol central în acest proces. Aceasta procesează semnalele senzoriale provenite de la baroreceptori, chemoreceptori și proprioceptori, transmitându-le prin intermediul nucleului tractului solitar (NTS). NTS colaborează cu alte nuclee pentru a modula activitatea vagală, iar sistemul nervos cardiac intrinsec (SNCI) contribuie la reglarea fină a ritmului cardiac prin procesarea directă a datelor senzoriale la nivelul inimii, asigurând astfel o reglare autonomă precisă.

Analiza HRV: Abordări în Domeniul Timp și de Frecvență

Analiza HRV este realizată prin metode din domeniul timp și de frecvență, fiecare oferind perspective complementare asupra modulației autonome. Analiza în domeniul timpului implică calcularea unor metrici statistice bazate pe intervalele dintre bătăile normale consecutive ale inimii (intervale normal-la-normal sau NN). Acest tip de analiză oferă o evaluare cuprinzătoare a variabilității ritmului cardiac, reflectând influențe autonome pe termen lung și scurt. Printre cei mai importanți parametri se numără intervalul mediu NN (NN), care indică tonusul autonom și ritmul cardiac. Valori scăzute ale NN sugerează o activare simpatică crescută, în timp ce valorile ridicate reflectă dominanța parasimpatică. Deviația standard a intervalelor NN (SDNN) cuantifică variabilitatea totală a variabilității RR

și reprezintă influențele cumulative ale SNS și SNPS. Valori reduse ale SDNN sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut și cu disfuncție autonomă.

Alți parametri semnificativi includ rădăcina pătrată a mediei sumei pătratelor diferențelor dintre intervale RR succesive (RMSSD), care este sensibilă la activitatea parasimpatică și indică un tonus vagal robust. De asemenea, procentul intervalelor RR succesive diferind cu mai mult de 50 de milisekunde (pNN50) oferă o măsură a modulației parasimpatice, valori mai mici fiind asociate cu disautonomie. Pe termen lung, SDANN și SDNN Index evidențiază variațiile circadiene și oferă informații despre reglarea autonomă pe perioade de 24 de ore, contribuind la o înțelegere amplă a funcției autonome.

Analiza HRV în domeniul de frecvență, cunoscută și sub numele de analiză spectrală, descompune semnalul RR în componente de frecvență, oferind o evaluare detaliată a modulației autonome. Componenta de frecvență foarte joasă (VLF) reflectă mecanisme de reglare lentă, precum termoreglarea și ritmurile hormonale, iar puterea redusă a acesteia este asociată cu afecțiuni cronice și risc crescut de mortalitate. Puterea spectrală în banda de frecvență joasă (LF) este influențată de activitatea combinată a SNS și SNPS, fiind mediată în principal prin mecanisme baroreflexe. În schimb, componenta de frecvență înaltă (HF) este direct asociată cu activitatea parasimpatică și aritmia respiratorie sinusală, oferind o măsură a tonusului vagal. Reducerea puterii HF este frecvent observată în condiții de stres și disfuncții autonome.

Puterea totală (TP) reprezintă variabilitatea RR în toate benzile de frecvență și indică reglarea autonomă globală, valori mai scăzute semnalând o funcție autonomă afectată. Raportul LF/HF este utilizat frecvent pentru a evalua echilibrul dintre activitatea simpatică și parasimpatică. Raporturi mai mari indică dominanță simpatică, în timp ce valori mai mici sugerează predominanța parasimpatică. Totuși, interpretarea raportului LF/HF depinde de contextul fiziologic și de alți factori care pot influența echilibrul autonom.

Astfel, analiza HRV, atât în domeniul timpului, cât și al frecvenței, oferă o înțelegere nuanțată a răspunsurilor autonome, fiind un instrument deosebit de valoros în contextele clinice și experimentale pentru explorarea interacțiunii celor două ramuri ale sistemului autonom. Aceste informații detaliate contribuie la o mai bună înțelegere a sănătății cardiovasculare și la îmbunătățirea strategiilor de monitorizare și tratament.

Ecocardiografia și Tehnica Speckle Tracking Echocardiography (STE)

Ecocardiografia este un instrument esențial în imagistica cardiovasculară, oferind o metodă neinvazivă pentru evaluarea structurii și funcției inimii. Utilizând tehnologia cu ultrasunete, ecocardiografia furnizează imagini în timp real ale inimii, permițând clinicienilor să analizeze parametri importanți, precum mișcarea pereților, dimensiunea camerelor, funcția valvulară și fluxul sanguin. Această metodă joacă un rol crucial în diagnosticul și

managementul diverselor afecțiuni cardiace, inclusiv bolile valvulare, insuficiența cardiacă și bolile cardiace ischemice.

Dintre tehnicile utilizate, ecocardiografia bidimensională (2D) este cea mai frecvent folosită în practica clinică. Totuși, progresele tehnologice au introdus metode precum ecocardiografia speckle tracking (STE), care permite o analiză detaliată a deformării miocardului. STE completează măsurătorile tradiționale, cum ar fi fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), oferind perspective mai nuanțate asupra funcției cardiace, în special prin evaluarea deformării longitudinale globale evaluate prin speckle tracking (GLS).

STE este o tehnică avansată de imagistică utilizată pentru evaluarea cantitativă a funcției miocardului, urmărind mișcarea speckle-urilor—markeri acustici formați natural prin interacțiunea undelor ultrasonice cu țesutul miocardic. Spre deosebire de metodele bazate pe Doppler, STE este independentă de unghiul de examinare, permițând o evaluare robustă și versatilă a deformării cardiace pe mai multe planuri.

Procesul implică urmărirea speckle-urilor pe cadre consecutive ale ciclului cardiac capturate pe imagini ecografice gri în două dimensiuni. Aceste speckle-uri servesc drept puncte de referință pentru calcularea deformării miocardice în trei direcții principale: longitudinală (scurtarea de la bază la apex), radială (îngroșarea spre centrul ventriculului) și circumferențială (scurtarea în jurul circumferinței ventriculului). Valorile deformării sunt calculate prin segmentarea miocardului în 17 secțiuni, conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie. Deformarea longitudinală globală medie pe aceste segmente este exprimată ca GLS, un indicator esențial al funcției sistolice a ventriculului stâng. Ferestrele apicale, precum cele în patru camere, două camere și fereastra ax lung, sunt utilizate de obicei pentru evaluarea deformării longitudinale, în timp ce ferestrele ax scurt sunt folosite pentru tensiunea radială și circumferențială. Imaginile obținute sunt procesate ulterior offline cu ajutorul unui software specializat care generează curbe de deformare și cuantifică deformarea miocardică.

Deși fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) rămâne centrală în evaluarea funcției cardiace, prezintă anumite limitări, mai ales în afecțiuni precum insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), unde FEVS poate apărea normală în ciuda unei disfuncții miocardice semnificative. GLS oferă o valoare diagnostică suplimentară, identificând afectări subtile care pot fi omise de FEVS, oferind astfel o perspectivă mai cuprinzătoare asupra performanței cardiace. GLS măsoară deformarea miocardului pe axa longitudinală a ventriculului stâng, furnizând un indicator sensibil al funcției sistolice. Aceasta evaluează procentul de modificare a lungimii fibrelor miocardice în timpul contracției și depistează afectări ale contractilității miocardice pe care FEVS nu le poate releva. GLS este deosebit de util în detectarea stadiilor incipiente ale disfuncției miocardice în afecțiuni precum cardiomiopatiile, bolile cardiace ischemice și cardiotoxicitatea indusă de

chimioterapie. Valorile normale ale GLS variază de obicei între -15,9% și -22,1%, valorile mai negative indicând o funcție miocardică mai bună.

GLS oferă avantaje față de FEVS, inclusiv o sensibilitate redusă la presupunerile geometrice și o variabilitate interobservator mai mică, ceea ce îl face un instrument fiabil pentru evaluările seriate. Capacitatea sa de a detecta schimbări subtile în scurtarea fibrelor miocardice facilitează diagnosticul precoce și intervenția în timp util, în special în condiții care ar putea fi trecute cu vederea prin metode ecocardiografice convenționale.

STE și GLS sunt instrumente de neînlocuit în practica clinică, în special pentru insuficiența cardiacă și bolile cardiace ischemice. În insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER), GLS completează FEVS, reflectând severitatea bolii și ghidând terapia, în timp ce în HFpEF, detectează disfuncția miocardică subclinică, permițând strategii de tratament personalizate. Pentru bolile cardiace ischemice, GLS excelează în prezicerea rezultatelor pe termen lung, identificarea afectării miocardice subclinice și evaluarea riscurilor de remodelare adversă post-infarct, permițând intervenții oportune pentru a preveni complicații precum progresia insuficienței cardiace.

PARTEA SPECIALA

Această teză se bazează pe trei studii originale care explorează rolul variabilității RR (HRV) și al deformării longitudinale globale evaluate prin speckle tracking (GLS) în evaluarea disautonomiei vegetative și a performanței cardiace în diverse situații clinice. Aceste studii oferă perspective detaliate asupra sănătății cardiovasculare și a mecanismelor bolilor asociate, inclusiv în hipotiroidism, tulburările hipertensive în sarcină (HDP) și perioada post-infarct miocardic (post-IM).

Studiul 1:

HIPOTIROIDISMUL ȘI VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC: IMPLICAȚII PENTRU REGLAREA AUTONOMĂ CARDIACĂ

Studiul și-a propus să investigheze relația dintre hipotiroidism și modificările HRV. Prin evaluarea parametrilor HRV înainte și după terapia cu Levotiroxină (L-T4), cercetarea a urmărit să determine impactul restabilirii funcției tiroidiene asupra reglării autonome, cu accent pe modularea simpatică și parasimpatică și asupra sănătății cardiovasculare generale.

Pacienții cu hipotiroidism au prezentat reduceri semnificative ale parametrilor HRV, în special ale celor care reflectă activitatea parasimpatică, cum ar fi RMSSD, pNN50 și puterea HF. Aceste modificări indică un dezechilibru autonom, caracterizat prin diminuarea activității vagale (parasimpatică). Creșterea dominației simpatice a fost evidențiată prin valorile ridicate ale puterii LF și ale raportului LF/HF, sugerând o schimbare a echilibrului simpato-vagal către o activitate simpatică accentuată.

Hipotiroidismul sever a fost asociat cu reduceri mai pronunțate ale HRV comparativ cu formele mai ușoare ale bolii, după cum indică valorile mai scăzute ale SDNN, RMSSD și ale puterii totale (TP).

După trei luni de terapie cu L-T4, parametrii HRV s-au îmbunătățit semnificativ. SDNN, RMSSD, pNN50 și puterea HF au crescut, sugerând o restaurare a activității parasimpatice și a echilibrului autonom general. Cu toate acestea, pacienții cu hipotiroidism sever au prezentat disfuncții autonome persistente în comparație cu cei cu forme mai ușoare, așa cum reiese din parametrii HRV mai scăzuți și din raportul LF/HF crescut, chiar și după tratament.

Nivelurile ridicate de TSH au fost identificate ca un factor central al disfuncției vegetative. TSH-ul acționează ca un neurotransmițător, stimulând activitatea simpatică la nivelul sistemului nervos central și suprimând tonusul vagal. Reducerea semnificativă a

tonusului vagal a contribuit major la scăderea HRV, inhibiția vagală având un efect mai puternic decât excitația simpatică în dezechilibrul autonom observat.

Rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu literatura de specialitate privind relația dintre hipotiroidism și disfuncția autonomă evaluată prin HRV. Numeroase studii au evidențiat corelația dintre parametrii HRV și funcția tiroidiană, impactul terapiei de substituție hormonală tiroidiană și mecanismele subiacente ale dezechilibrului autonom la pacienții cu hipotiroidism.

Rezultatele studiului confirmă constatările lui Galleta și colab. (2018), care au raportat o corelație negativă între SDNN și nivelurile de TSH în hipotiroidismul subclinic, cu valori ale raportului LF/HF care se corelează pozitiv cu nivelurile de TSH. Aceste descoperiri subliniază rolul TSH în generarea dezechilibrului vegetativ, un tipar observat constant și în analiza actuală. Similar, Hiremath și colab. (2019) au demonstrat scăderea puterii HF, indicativă pentru o activitate vagală redusă, alături de creșterea puterii LF și a raportului LF/HF la pacienții cu hipotiroidism, tendințe care se aliniază cu disfuncția simpato-vagală documentată în acest studiu. Brusseau și colab. (2020) au sintetizat date din mai multe studii, concluzionând în mod constant că pacienții cu hipotiroidism prezintă o activitate parasimpatică diminuată și o dominanță simpatică crescută. Aceste dovezi sprijină relevanța rezultatelor acestui studiu în înțelegerea tulburărilor autonome legate de hipotiroidism.

Studiile anterioare, precum cel al lui Galleta și colab., au arătat că parametrii HRV se normalizează la pacienții cu hipotiroidism după șase luni de terapie cu L-T4, cu valori comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Similar, acest cercetare aplicată a demonstrat îmbunătățiri semnificative ale valorilor HRV după trei luni de tratament, subliniind eficacitatea terapiei de substituție hormonală tiroidiană în restabilirea reglării autonome.

În concordanță cu cercetările anterioare, această lucrare a constatat că hipotiroidismul sever este asociat cu disfuncții autonome mai grave comparativ cu formele mai ușoare. Persistența dezechilibrelor în cazurile severe, chiar și după tratament, subliniază necesitatea monitorizării atente și extinse. Aceste constatări reflectă tendințele din literatură, evidențiind riscul cardiovascular crescut la pacienții cu disfuncții tiroidiene mai severe.

Studiul oferă o perspectivă detaliată asupra mecanismelor care stau la baza tulburărilor autonome observate în hipotiroidism. Activitatea simpatică accentuată este determinată de mecanisme precum creșterea nivelurilor plasmatiche de adrenalină, desensibilizarea receptorilor și răspunsurile cronotrope diminuate la stimularea β -adrenergică, contribuind colectiv la riscul cardiovascular. Suprimarea activității parasimpatice, atribuită modificărilor neuronilor parasimpatici cardiaci și efectelor muscarinice reduse, agravează dezechilibrul. Aceste schimbări sunt deosebit de pronunțate în hipotiroidismul sever, unde tonusul vagal redus persistă în ciuda tratamentului. Nivelurile

ridicate de TSH au fost identificate drept un factor cheie al dezechilibrului simpato-vagal, acționând asupra sistemului nervos central pentru a accentua efectele simpatice, subliniind importanța TSH atât ca marker, cât și ca factor care contribuie la disfuncția autonomă.

În concluzie, studiul subliniază impactul semnificativ al hipotiroidismului asupra imbalanței vegetative și evidențiază potențialul HRV ca instrument valoros de diagnostic și monitorizare. Rezultatele sunt în concordanță cu literatura de specialitate, demonstrând că hipotiroidismul conduce la un dezechilibru autonom și că terapia cu L-T4 poate îmbunătăți eficient parametrii HRV, în special în cazurile mai puțin severe. Totuși, persistența disfuncției în hipotiroidismul sever indică necesitatea unei monitorizări continue și a unui management personalizat. Cercetările viitoare ar trebui să vizeze validarea acestor constatări pe cohorte mai mari, cu perioade extinse de urmărire, pentru a înțelege mai bine interacțiunea dintre disfuncția tiroidiană, reglarea autonomă și riscul cardiovascular.

Studiul 2:

DISFUNCȚIA AUTONOMĂ ȘI PERFORMANȚA CARDIACĂ LA FEMEILE GRAVIDE CU TULBURĂRI HIPERTENSIVE: UN STUDIU COMPARATIV UTILIZÂND VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC ȘI DEFORMAREA LONGITUDINALĂ GLOBALĂ

Acest studiu a evaluat dezechilibrul SNC și performanța cardiacă la femeile gravide diagnosticate cu tulburări hipertensive ale sarcinii (HDP), incluzând hipertensiunea gestațională (GH) și preeclampsia (PE). Prin utilizarea HRV și a GLS, cercetarea a avut ca scop identificarea tiparelor de disfuncție autonomă și miocardică care ar putea servi drept indicatori timpurii ai riscurilor cardiovasculare maternelor și fetale.

Rezultatele au arătat alterări semnificative ale parametrilor HRV la femeile cu HDP, reflectând o activitate parasimpatică redusă și o dominanță simpatică crescută. Parametrii asociați funcției parasimpatice, precum RMSSD, pNN50 și puterea HF, au fost semnificativ mai scăzuți la grupul HDP comparativ cu grupul de control, indicând o activitate vagală afectată și o imbalanță vegetativă generală. TP, care reprezintă activitatea autonomă generală, a fost, de asemenea, semnificativ redusă. În contrast, componenta LF și raportul LF/HF au fost semnificativ crescute, demonstrând o deplasare către dominanța simpatică. Parametrii din domeniul timp, precum SDNN, au fost scăzuți, indicând o variabilitate RR globală diminuată a ritmului cardiac și o reglare autonomă afectată.

În cadrul grupului HDP, studiul a identificat diferențe între subgrupuri, observând o afectare a SNC mai severă la femeile cu PE comparativ cu cele cu GH. Pacientele cu PE au prezentat valori semnificativ mai mici ale SDNN și RMSSD, indicând un dezechilibru autonom mai accentuat. Deși nu s-au constatat diferențe semnificative în valorile NN,

pNN50, TP, HF și LF între subgrupuri, tendința generală a sugerat o dominanță simpatică mai pronunțată în cazurile severe.

Pe lângă disfuncția autonomă, studiul a evidențiat afectări semnificative ale GLS la grupul HDP. Valorile GLS au fost semnificativ mai mici comparativ cu grupul de control, cele mai scăzute valori fiind observate în preeclampsia severă (SPE), indicând disfuncție miocardică subclinică accentuată în cazurile mai severe. Studiul a raportat, de asemenea, o prevalență ridicată a disfuncției diastolice, în special de tipurile 1 și 2, în subgrupul SPE, evidențiind o corelație între severitatea PE și gradul de afectare miocardică.

Aceste constatări sunt în concordanță cu literatura existentă. Yang și colab. (2017) au demonstrat o activitate HRV și parasimpatică mai mare la femeile gravide normotensive comparativ cu cele cu PE, ultimele prezentând rapoarte LF/HF crescute, indicative ale dominanței simpatice. În mod similar, Moors și colab. (2019) au revizuit mai multe studii care au evidențiat reduceri semnificative ale parametrilor HRV.

În ceea ce privește GLS, Popescu și colab. (2018) au raportat valori scăzute la sarcinile complicate de PE, subliniind rolul său în detectarea disfuncției miocardice subclinice. Muthyala și colab. (2020) au identificat, de asemenea, disfuncția diastolică ca fiind o caracteristică comună a PE, în special în cazurile severe, confirmând prevalența crescută a disfuncției diastolice în SPE, aspect constatat și în acest studiu. În plus, recenziile realizate de Moors și colab. au remarcat că PE cu debut precoce este asociată cu disfuncții autonome și miocardice mai severe, reflectând impactul progresiv al tulburărilor hipertensive asupra funcției cardiace.

Aceste rezultate au implicații clinice semnificative. HRV se dovedește a fi un instrument valoros de diagnostic și prognostic pentru identificarea disfuncției autonome în HDP. Monitorizarea HRV ar putea contribui la stratificarea riscurilor materne și fetale, ghidând intervențiile țintite. În mod similar, GLS joacă un rol crucial în detectarea disfuncției miocardice subclinice în HDP, în special în PE și SPE, având implicații potențiale pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare pe termen lung.

Stratificarea HDP în subgrupurile GH, PE și SPE a relevat tipare distincte de disfuncție autonomă și miocardică, subliniind importanța strategiilor de management personalizate bazate pe severitatea afecțiunii. Mai mult, corelația observată între disfuncția autonomă și valorile tensiunii arteriale evidențiază necesitatea evaluărilor cardiovasculare cuprinzătoare în timpul sarcinii. Intervențiile timpurii care vizează îmbunătățirea reglării autonome și a performanței cardiace ar putea atenua riscurile atât pentru mamă, cât și pentru făt.

În concluzie, acest studiu oferă dovezi solide că HDP sunt asociate cu disautonomie vegetativă semnificativă și afectări miocardice. Reducerea HRV și GLS în HDP, în special în preeclampsie și cazurile severe, subliniază importanța acestor parametri în prezicerea și

gestionarea riscului cardiovascular. Rezultatele sunt în concordanță cu literatura existentă, consolidând rolul HRV și GLS ca instrumente esențiale pentru detectarea precoce și intervenția în HDP. Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe cohortele mai mari și pe monitorizarea pe termen lung pentru validarea acestor rezultate și perfecționarea aplicațiilor lor clinice.

Studiul 3:

VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC ȘI DEFORMAREA LONGITUDINALĂ GLOBALĂ PENTRU EVALUAREA PROGNOSTICĂ ȘI RECUPERAREA PACIENȚILOR GESTIONAȚI CONSERVATOR DUPĂ INFARCT MIOCARDIC ACUT

Acest studiu a avut ca scop evaluarea valorii prognostice a HRV și a GLS la pacienții cu infarct miocardic acut (IMA) gestionați conservator, fără intervenții coronariene primare. Cercetarea a investigat modificările temporale ale HRV și GLS ca markeri ai recuperării, riscurilor adverse și funcției cardiace, oferind informații despre utilitatea acestor instrumente neinvazive pentru monitorizarea recuperării și identificarea pacienților cu risc crescut.

Studiul a evidențiat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor HRV în timp. Parametri precum SDNN, RMSSD și puterea HF au demonstrat o recuperare notabilă de la momentul inițial la o lună, cu îmbunătățiri suplimentare la șase luni. Aceste modificări au reflectat o reglare autonomă mai bună și o recuperare a activității parasimpatice. Reducerea puterii LF și a raportului LF/HF a subliniat o scădere a dominanței simpatice și un răspuns autonom mai echilibrat. Valorile HRV mai ridicate au fost asociate în mod constant cu rezultate clinice favorabile, inclusiv rate mai scăzute de aritmii și mortalitate. Pe de altă parte, pacienții cu HRV persistent scăzută, în special cu SDNN < 70 ms, au prezentat un risc mai mare de evenimente adverse, subliniind importanța monitorizării autonome în îngrijirea post-IMA.

GLS, un alt marker critic, a evidențiat îmbunătățiri întârziate, dar semnificative. Valorile GLS au rămas relativ stabile de la momentul inițial la o lună, reflectând o recuperare miocardică limitată imediat după infarct. Cu toate acestea, îmbunătățiri substanțiale au fost observate între o lună și șase luni, indicând remodelare miocardică întârziată și recuperare funcțională. Valorile scăzute ale GLS la momentul inițial s-au dovedit predictive pentru rezultate adverse, inclusiv aritmii și mortalitate. Pacienții care au prezentat valori ale GLS care s-au ameliorat în timp au avut traiectorii de recuperare mai bune, subliniind importanța GLS în evaluarea funcției cardiace pe termen lung.

Compararea supraviețuitorilor cu pacienții decedați a arătat diferențe semnificative în HRV și GLS. Supraviețuitorii au prezentat în mod constant valori mai ridicate ale HRV, cum

ar fi SDNN, RMSSD și puterea HF, alături de valori GLS mai bune. În contrast, pacienții decedați au avut puterea LF și raporturile LF/HF mai mari, indicând o dominanță simpatică persistentă, și valori SDNN și GLS semnificativ mai reduse, evidențiind vulnerabilitatea lor la rezultate adverse.

Aceste constatări sunt în concordanță cu literatura existentă. Goldenberg și colab. (2018) au subliniat efectul protector al valorilor HRV mai ridicate cu risc cardiovascular redus, în concordanță cu asocierea din acest studiu dintre HRV îmbunătățită și rate reduse de mortalitate și aritmii. În mod similar, Buccelletti și colab. (2016) au raportat că SDNN < 70 ms a crescut riscul de mortalitate de aproape patru ori pe o perioadă de trei ani, confirmând observațiile acestei teze privind SDNN scăzut ca predictor puternic al rezultatelor nefavorabile. Huikuri și colab. (2019) au evidențiat valoarea predictivă a HRV pentru moartea subită cardiacă, în special în fazele tardive post-IMA, în acord cu concluziile acestui studiu.

În ceea ce privește GLS, Popescu și colab. (2017) au raportat o recuperare întârziată, dar semnificativă a GLS post-IMA, similar cu observațiile acestui studiu privind îmbunătățirile dintre o lună și șase luni. Chattipakorn și colab. (2020) au subliniat că GLS este un marker superior pentru disfuncția miocardică subclinică comparativ cu FEVS, susținând utilizarea sa în evaluarea performanței miocardice și a prognosticului. Interacțiunea dintre HRV și GLS a fost mai puțin robustă decât se anticipase, sugerând că factori suplimentari și nu doar reglarea autonomă ar putea influența recuperarea GLS, o constatare consistentă cu cercetările anterioare.

Studiul are implicații clinice importante. HRV s-a dovedit a fi un marker fiabil pentru stratificarea pacienților post-IMA în funcție de riscurile de mortalitate și aritmii, subliniind necesitatea monitorizării regulate a HRV pentru a ghida intervențiile terapeutice. Pe de altă parte, GLS a oferit perspective unice asupra remodelării miocardice și a recuperării, evidențiind necesitatea monitorizării pe termen lung a funcției cardiace la pacienții gestionati conservator. Utilizarea combinată a HRV și GLS a oferit o evaluare integrată a recuperării post-IMA prin integrarea măsurătorilor de reglare autonomă cu evaluări ale performanței miocardice.

Acest studiu subliniază valoarea semnificativă prognostică și de monitorizare a HRV și GLS la pacienții post-IMA gestionati conservator. Îmbunătățirile parametrilor HRV și GLS în timp au corelat cu o reglare autonomă îmbunătățită, recuperare miocardică și riscuri reduse de rezultate adverse. Aceste constatări subliniază importanța integrării acestor instrumente neinvazive în îngrijirea de rutină post-IMA pentru a optimiza recuperarea și a adapta strategiile de tratament individualizat.

CONTRIBUTII PERSONALE

Prin aplicarea HRV și GLS la populații de pacienți distincte, teza oferă o perspectivă integrată și originală asupra modului în care disfuncția autonomă și miocardică se manifestă în diferite contexte. De exemplu, analiza longitudinală la pacienții cu IM oferă perspective dinamice asupra proceselor de recuperare, care pot influența direct gestionarea pacienților. În plus, includerea unor populații precum pacienții cu hipotiroidism și femeile gravide cu tulburări hipertensive, adesea subreprezentate în cercetarea cardiovasculară, extinde aplicabilitatea acestor instrumente.

Prima parte a cercetării a explorat asocierea dintre hipotiroidism și disfuncția autonomă. Studiul a relevat o reducere semnificativă a parametrilor HRV la pacienții cu hipotiroidism, indicând o activitate parasimpatică diminuată și o creștere a tonusului simpatic. După tratamentul de substituție tiroidiană, parametrii HRV s-au îmbunătățit, reflectând restabilirea echilibrului autonom și reducerea riscului cardiovascular. Acest lucru subliniază importanța adresării disfuncției vegetative în hipotiroidism ca parte a evaluării cardiovasculare integrate.

A doua componentă a cercetării s-a concentrat pe impactul tulburărilor hipertensive de sarcină (HDP) asupra reglării autonome și funcției miocardice. Femeile cu HDP au prezentat reduceri semnificative ale HRV, sugestive ale unei activități parasimpatice scăzute și ale unei dominanțe simpatice crescute, împreună cu valori afectate ale GLS, indicând disfuncție miocardică subclinică. Aceste constatări evidențiază rolul disfuncției autonome și cardiace în HDP și implicațiile lor potențiale asupra riscului matern și fetal. Stratificarea subgrupurilor HDP a arătat că femeile cu preeclampsie prezintă disautonomie și performanță sistolică mai scăzută comparativ cu cele cu hipertensiune gestațională, accentuând importanța detectării timpurii și a intervențiilor adaptate în această populație.

Ultimul segment al cercetării a evaluat valoarea prognostică a HRV și GLS la pacienții aflați în perioada post-IM, gestionați inițial conservator. Pe parcursul a șase luni, parametrii HRV s-au îmbunătățit semnificativ, indicând o reglare autonomă și o recuperare cardiacă crescută. Concomitent, GLS a demonstrat îmbunătățiri întârziate, dar substanțiale, reflectând remodelarea miocardică și recuperarea funcțională. Pacienții cu HRV persistent scăzut sau GLS afectat au fost identificați ca având un risc mai mare de rezultate adverse, inclusiv aritmii și mortalitate. Aceste constatări subliniază importanța utilizării HRV și GLS pentru monitorizarea continuă și stratificarea riscurilor în îngrijirea post-IM.

CONCLUZII FINALE

Această teză explorează relația dintre funcția autonomă și performanța cardiacă în diverse afecțiuni cardiovasculare, utilizând variabilitatea ritmului cardiac (HRV) și deformarea longitudinală globală (GLS) ca instrumente neinvazive de diagnostic și prognostic. Prin intermediul a trei studii distincte, cercetarea subliniază utilitatea acestor parametri în diverse patologii, incluzând pacienți cu hipotiroidism, femei gravide cu tulburări hipertensive și indivizi aflați în recuperare după IM. Rezultatele evidențiază rolul crucial al reglării autonome și al funcției miocardice în gestionarea bolilor cardiovasculare și potențialul HRV și GLS de a ghida decizii clinice personalizate.

Teza și-a atins cu succes obiectivele primare, demonstrând utilitatea HRV și GLS în identificarea disfuncției autonome și miocardice în diverse condiții cardiovasculare. Prin oferirea unei analize cuprinzătoare a acestor măsurători, cercetarea oferă perspective valoroase asupra mecanismelor care stau la baza bolilor cardiovasculare și subliniază relevanța lor clinică.

Cu toate acestea, trebuie notate anumite limitări. Dimensiunile relativ mici ale eșantioanelor de pacienți pot limita generalizarea rezultatelor, fiind necesare studii mai mari pentru validare. De asemenea, sunt necesare perioade mai lungi de urmărire pentru a înțelege mai bine implicațiile pe termen lung ale disfuncției autonome și cardiace. Cercetările viitoare ar trebui să exploreze modul în care diferite intervenții terapeutice, cum ar fi tratamentele farmacologice și modificările stilului de viață, influențează HRV și GLS. Înțelegerea mecanismelor fiziologice și moleculare care leagă disfuncția autonomă, deformarea miocardică și progresia bolilor cardiovasculare va oferi, de asemenea, perspective mai profunde pentru inovarea terapeutică.

Integrarea monitorizării HRV și GLS în practica clinică de rutină promite să fie de mare valoare. Dezvoltarea unor ghiduri standardizate pentru utilizarea acestor instrumente în detectarea timpurie, stratificarea riscurilor și prognostic ar putea îmbunătăți semnificativ îngrijirea cardiovasculară. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe extinderea diversității populațiilor de studiu și pe explorarea rezultatelor pe termen lung asociate cu aceste măsurători.

În concluzie, această teză demonstrează rolul semnificativ al HRV și GLS în înțelegerea și gestionarea disfuncției autonome și cardiace în diverse condiții cardiovasculare. Aceste instrumente oferă perspective valoroase care pot informa diagnosticul, prognosticul și strategiile de tratament. Pe măsură ce cercetarea avansează, HRV și GLS sunt susceptibile să devină componente esențiale ale îngrijirii cardiovasculare personalizate, îmbunătățind rezultatele pacienților prin intervenții mai precise și eficiente.

**VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII - INTERNAL MEDICINE II**

BOGDAN CARINA



PhD THESIS

**EFFECTS OF CARDIAC FREQUENCY ON
CARDIAC PERFORMANCE EVALUATED USING
NON-INVASIVE METHODS**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator
Prof. LIGHEZAN DANIEL FLORIN, MD PhD

**Timișoara
2025**

TABLE OF CONTENTS

List of published papers	VII
List of abbreviation	VIII
Table index.....	X
Figure index	XI
INTRODUCTION	XIII

GENERAL PART

1. Heart rate variability and the autonomic nervous system in clinical assessment.....	1
1.1. Historical Evolution Of Heart Rate Variability.....	1
1.2. Introduction To HRV	2
1.2.1. Physiological Foundations Of HRV	2
1.2.2. Central And Intrinsic Cardiac Nervous Systems	3
1.2.3. Neurocardiology And The Icns	3
1.3. HRV Analysis: Time-Domain And Frequency-Domain Approaches	4
1.3.1. Time-Domain Analysis Of HRV	4
1.3.2. Frequency-Domain Analysis Of HRV	6
1.3.3. Non-Linear Measures Of HRV.....	8
1.4. Practical Considerations For Time And Frequency-Domain HRV Analysis.....	9
1.5. Limitations In HRV Measurement	11
1.6. Emerging Technologies And Wearable Devices	12
1.7. Clinical Applications Of HRV In Risk Stratification, Monitoring Therapeutic Interventions, And Prognosis.....	13
1.7.1. Clinical Importance And Risk Stratification	13
1.7.2. Monitoring Therapeutic Interventions	14
1.7.3. Prognostic Value Of HRV	15
2. Echocardiography, Speckle-Tracking, Left Ventricular Ejection Fraction, And Global Longitudinal Strain: Measures And Methodologies.....	16
2.1. Introduction To Echocardiography	16
2.2. Principles Of Ste	16
2.3. Assessment Of Lvef	19
2.4. Assessment Of GLS.....	20
2.5. Echocardiographic Evaluation Of Left Ventricular Diastolic Function	21
2.6. Clinical Applications Of Speckle-Tracking And GLS	22

2.7. Limitations And Considerations In Ste And GLS	23
2.8. Future Directions And Integration Of Ste In Clinical Practice	23
3. HRV and cardiac performance in different pathologies	24
3.1. Hypothyroidism And HRV	24
3.1.1. Autonomic Dysfunction In Hypothyroidism	24
3.1.2. HRV Metrics In Hypothyroidism	25
3.1.3. Clinical Implications Of HRV Alterations In Hypothyroidism	26
3.2. Autonomic Function And Cardiac Performance In Pregnant Women With Hypertensive Disorders	27
3.2.1. Autonomic Regulation And HRV In Hypertensive Pregnancies.....	27
3.2.2. Assessing Cardiac Performance With GLS.....	28
3.2.3. Clinical Implications And Monitoring In Hypertensive Disorders Of Pregnancy	29
3.3. HRV And GLS In Post-MI Patients	30
3.3.1. HRV As A Marker Of Autonomic Dysfunction In Post-Mi Patients.....	31
3.3.2. GLS In Assessing Myocardial Function Post-Mi	31
3.3.3. Integrated Use Of HRV And GLS In Post-MI Risk Assessment	32
SPECIFIC PART	
4. General Objectives	33
5. Research 1 - Hypothyroidism And Heart Rate Variability: Implications For Cardiac Autonomic Regulation	35
5.1. Introduction	35
5.2. Materials And Methods.....	36
5.2.1. Study Population	36
5.2.2. Heart Rate Variability Analysis.....	37
5.2.3. Statistical Analysis.....	38
5.3. Results	39
5.3.1. Study Population	39
5.3.2. Heart Rate Variability Analysis.....	42
5.4. Discussion	47
5.5. Conclusions	51
6. Research 2 - Autonomic Dysfunction And Cardiac Performance In Pregnant Women With Hypertensive Disorders: A Comparative Study Using Heart Rate Variability And Global Longitudinal Strain	52
6.1. Introduction	52

6.2. Materials And Methods.....	53
6.2.1. Study Population	53
6.2.2. Heart Rate Variability Analysis And Cardiac Performance Evaluation	55
6.2.3. Statistical Analysis.....	56
6.3. Results.....	57
6.3.1. Study Group Description	57
6.3.2. Heart Rate Variability Analysis.....	58
6.3.3. Cardiac Performance Analysis	62
6.4. Discussion	64
6.5. Conclusions	69
7. Research 3 - Heart Rate Variability And Global Longitudinal Strain For Prognostic Evaluation And Recovery Assessment In Conservatively Managed Post-Myocardial Infarction Patients.....	70
7.1. Introduction	70
7.2. Materials And Methods.....	72
7.2.1. Study Population	72
7.2.2. Heart Rate Variability Analysis And Cardiac Performance Evaluation	73
7.2.3. Statistical Analysis.....	74
7.3. Results.....	75
7.3.1. Study Group Description	75
7.3.2. HRV Analysis	77
7.3.3. Cardiac Performance Analysis	80
7.3.4. Associations Between Hrv, Cardiac Performance, And Risk Factors	81
7.3.5. HRV Metrics In Deceased Vs. Survivors	83
7.4. Discussion	85
7.5. Conclusions	89
8. Personal Contributions	91
FINAL CONCLUSIONS.....	93
REFERENCES	96
ANNEX.....	I

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are a leading global health issue, contributing significantly to morbidity and mortality rates. Understanding the mechanisms that influence cardiac health and patient outcomes is vital for advancing medical care. This thesis explores innovative diagnostic tools, specifically heart rate variability (HRV) and global longitudinal strain (GLS), which have gained prominence as non-invasive methods for evaluating autonomic and cardiac dysfunction. These techniques offer detailed insights into cardiac health, making them highly relevant to contemporary clinical practice. By investigating the application of HRV and GLS in various cardiovascular conditions, this research aims to enhance the understanding of autonomic regulation and myocardial function, ultimately supporting the development of more personalized therapeutic approaches. The clinical potential of HRV and GLS lies in their ability to improve diagnostic precision in key populations, including patients with hypothyroidism, pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy (HDP), and individuals recovering from myocardial infarction (MI). Each of these groups presents distinct patterns of autonomic and myocardial dysfunction, and the application of HRV and GLS provides critical insights into how these dysfunctions develop and evolve. The increasing prevalence of CVD and the complexity of managing diverse patient profiles highlight the urgent need for advanced diagnostic and prognostic tools, which this thesis seeks to address.

The primary objective of this thesis is to evaluate the effectiveness of HRV and GLS in assessing autonomic dysfunction and cardiac performance across different cardiovascular conditions. Specifically, it investigates the relationship between hypothyroidism and autonomic dysfunction through HRV, evaluates the autonomic and cardiac performance in pregnant women with hypertensive disorders using both HRV and GLS, and explores the prognostic value of HRV and GLS in post-MI patients managed without immediate coronary intervention. The thesis is structured around three original research studies that collectively aim to provide novel insights into the interplay between autonomic regulation, myocardial function, and cardiovascular health.

The first study examines the impact of hypothyroidism on HRV, focusing on changes in autonomic function before and after treatment with Levothyroxine. By comparing HRV parameters pre- and post-treatment, this study evaluates how restoring thyroid function influences cardiac autonomic balance. The second study investigates the relationship between HDP, such as gestational hypertension and preeclampsia, and both HRV and GLS. This study aims to assess how these disorders affect autonomic regulation and myocardial function, providing early indicators of maternal and fetal cardiovascular risk. The third study evaluates the utility of HRV and GLS as prognostic tools in conservatively managed post-MI

patients. By monitoring changes in HRV and GLS over time, the study identifies markers of recovery and adverse outcomes, offering insights into the evolution of autonomic and myocardial function during the post-infarction period.

The research methodology integrates observational and longitudinal approaches. HRV was analyzed using time-domain and frequency-domain metrics to evaluate autonomic function, while GLS was measured via speckle tracking echocardiography (STE) to assess myocardial strain and performance. Data collection included electrocardiographic (ECG) monitoring and echocardiographic imaging, providing comprehensive data on autonomic and cardiac function. Each study population was carefully selected based on inclusion and exclusion criteria tailored to the specific cardiovascular condition being investigated.

The findings of this thesis are derived from the three conducted studies. In hypothyroid patients, the research revealed significantly reduced HRV, indicating autonomic imbalance, which improved with Levothyroxine treatment. This suggests that restoring thyroid hormone levels enhances parasympathetic activity and reduces cardiovascular risk. Among pregnant women with hypertensive disorders, the research identified significant autonomic dysfunction characterized by reduced HRV and increased sympathetic activity, alongside impaired GLS, which indicated early myocardial dysfunction in this population. For post-MI patients, the study demonstrated that HRV and GLS are valuable prognostic tools. Lower HRV and impaired GLS were linked to a higher risk of adverse outcomes, including arrhythmias and mortality, underscoring the importance of monitoring autonomic and cardiac recovery in these patients.

In conclusion, this thesis provides strong evidence that HRV and GLS are essential non-invasive tools for assessing autonomic and cardiac function across a range of cardiovascular conditions. These tools offer valuable insights for predicting patient outcomes and guiding clinical management, making them critical components of modern cardiovascular care. Through the application of HRV and GLS, this research advances the understanding of autonomic and myocardial dysfunction, contributing to the broader effort to improve patient care in cardiovascular medicine.

GENERAL PART

HRV quantifies the variation in time intervals between consecutive heartbeats, serving as a non-invasive marker of autonomic regulation of cardiac function. The heart's sinus rhythm, determined by sinoatrial (SA) node depolarization, is modulated by the autonomic nervous system (ANS), which comprises the sympathetic and parasympathetic (vagal) branches. The sympathetic nervous system (SNS) increases heart rate, while the parasympathetic nervous system (PNS) slows it down. Under resting conditions, parasympathetic tone typically dominates, resulting in a balanced autonomic response.

HRV reflects the dynamic interplay between the SNS and PNS, offering insights into the body's adaptability to physiological stressors. It is particularly valuable for evaluating autonomic function, stress responses, and cardiovascular risk. The interpretation of HRV depends on the context, including recording conditions and duration. Analysis of HRV provides a window into the cardiovascular system's flexibility, showcasing its ability to adapt to changing demands.

The medulla oblongata plays a central role in autonomic regulation of the heart. It processes sensory inputs from baroreceptors, chemoreceptors, and proprioceptors and relays signals through the nucleus tractus solitarius (NTS). The NTS works with other nuclei to modulate vagal output. Additionally, the intrinsic cardiac nervous system (ICNS) refines heart rate modulation by processing sensory data directly within the heart, ensuring precise autonomic regulation.

HRV Analysis: Time-Domain and Frequency-Domain Approaches

HRV analysis provides critical insights into ANS modulation of cardiac function. Time-domain and frequency-domain analyses are widely used methods, each offering distinct perspectives on autonomic regulation.

Time-domain analysis of HRV is a fundamental and straightforward method that involves calculating statistical metrics based on the intervals between consecutive normal heartbeats, known as normal-to-normal (NN) intervals. By analyzing these intervals, time-domain metrics provide a comprehensive assessment of the overall variability in heart rate, reflecting both long-term and short-term autonomic influences on cardiac function. This approach is widely used due to its simplicity and the valuable insights it offers into autonomic regulation and cardiovascular health. Time-domain analysis of HRV encompasses several key metrics that provide valuable insights into autonomic regulation and cardiovascular health. The Mean NN Interval (MeanNN) measures the average time between successive normal heartbeats, serving as an indicator of heart rate and autonomic tone. Lower MeanNN

values suggest increased sympathetic activation, while higher values reflect parasympathetic dominance. The Standard Deviation of NN Intervals (SDNN) quantifies total HRV over the recording period, representing the cumulative influence of both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Reduced SDNN values are often associated with higher cardiovascular risk and impaired autonomic function.

The Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD) focuses on short-term HRV and is particularly sensitive to parasympathetic activity, with higher values indicating robust vagal tone and greater resilience to stress. Similarly, the Percentage of successive RR intervals differing by more than 50 milliseconds (pNN50) provides a measure of parasympathetic modulation, where lower values are typically observed in individuals with autonomic dysfunction. Lastly, SDANN and the SDNN Index assess long-term HRV changes over 24-hour periods. These metrics are instrumental in identifying circadian variations and providing insights into long-term autonomic regulation. Collectively, these parameters offer a comprehensive view of autonomic function and its impact on cardiovascular health.

Frequency-domain analysis, or spectral analysis, breaks down the HRV signal into its constituent frequency components, providing a detailed assessment of autonomic modulation. The primary frequency bands analyzed include the Very Low-Frequency (VLF) band, which represents slower regulatory mechanisms such as thermoregulation and hormonal rhythms. Reduced VLF power has been linked to chronic health conditions and an increased risk of mortality. The Low-Frequency (LF) band reflects the combined influence of both sympathetic and parasympathetic activity, with its effects primarily mediated through baroreflex mechanisms, making it an indicator of integrated autonomic regulation.

The High-Frequency (HF) band is directly associated with parasympathetic activity and respiratory sinus arrhythmia, providing a measure of vagal tone. Lower HF power is commonly observed in conditions involving stress and autonomic dysregulation. The Total Power (TP) encompasses overall HRV across all frequency bands, serving as a broad indicator of autonomic regulation, with lower values signaling impaired autonomic function. The LF/HF ratio is frequently used to evaluate the balance between sympathetic and parasympathetic activity. Higher LF/HF ratios indicate sympathetic dominance, while lower ratios suggest parasympathetic predominance. However, the interpretation of this ratio is context-dependent and influenced by various physiological factors.

Frequency-domain analysis offers a nuanced understanding of autonomic responses, making it particularly valuable in controlled settings or experimental studies where detailed insights into the interplay of autonomic systems are required.

Echocardiography and STE

Echocardiography is a pivotal tool in cardiovascular imaging, offering a non-invasive approach to assess cardiac structure and function. By using ultrasound technology, it provides real-time images of the heart, allowing clinicians to evaluate key parameters such as wall motion, chamber size, valve function, and blood flow. Echocardiography plays a critical role in diagnosing and managing various cardiac conditions, including valvular heart disease, heart failure, and ischemic heart disease.

Among its techniques, two-dimensional (2D) echocardiography is the most widely used in clinical practice. However, advancements have introduced methods like STE, which enables detailed analysis of myocardial deformation. STE complements traditional measures like left ventricular ejection fraction (LVEF) by offering more nuanced insights into cardiac function, particularly through the evaluation of GLS.

STE is an advanced imaging technique for quantitatively assessing myocardial function by tracking the motion of speckles—acoustic markers naturally formed by the interaction of ultrasound waves with myocardial tissue. Unlike Doppler-based methods, STE is angle-independent, allowing for robust and versatile assessment of cardiac deformation in multiple planes.

The process involves tracking speckles across consecutive frames of the cardiac cycle captured on 2D grayscale ultrasound images. These speckles serve as reference points for calculating myocardial strain—a measure of deformation—in three primary directions: longitudinal (base-to-apex shortening), radial (thickening toward the ventricle's center), and circumferential (shortening around the ventricle's circumference). Strain values are calculated by segmenting the myocardium into 17 sections, as recommended by the American Society of Echocardiography. The average longitudinal strain across these segments is expressed as GLS, a key metric for evaluating left ventricular systolic function. Apical views, such as 4-chamber, 2-chamber, and long-axis views, are typically used for longitudinal strain assessment, while short-axis views are used for radial and circumferential strain. Acquired images are processed offline using specialized software to generate strain curves and quantify myocardial deformation.

While LVEF remains central to cardiac function assessment, it has limitations, particularly in conditions like heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), where LVEF may appear normal despite significant myocardial dysfunction. GLS provides additional diagnostic value by identifying subtle impairments that LVEF alone may miss, offering a more comprehensive view of cardiac performance.

GLS measures myocardial deformation along the longitudinal axis of the left ventricle, providing a sensitive indicator of systolic function. It evaluates the percentage change in myocardial fiber length during contraction, capturing impairments in myocardial

contractility that LVEF may not reveal. GLS is particularly valuable in detecting early stages of myocardial dysfunction in conditions like cardiomyopathies, ischemic heart disease, and chemotherapy-induced cardiotoxicity. Normal GLS values typically range from -15.9% to -22.1%, with more negative values indicating better myocardial function.

GLS offers advantages over LVEF, including reduced susceptibility to geometric assumptions and lower interobserver variability, making it a reliable tool for serial assessments. Its ability to detect subtle changes in myocardial fiber shortening facilitates early diagnosis and timely intervention, particularly in conditions that might be overlooked with conventional echocardiographic parameters.

STE and GLS are invaluable tools in clinical practice, particularly for heart failure and ischemic heart disease. In HFrEF, GLS complements LVEF by reflecting disease severity and guiding therapy, while in HFpEF, it detects subclinical myocardial dysfunction, enabling personalized treatment strategies. For ischemic heart disease, GLS excels in predicting long-term outcomes, identifying subclinical myocardial damage, and assessing risks of adverse remodeling post-MI, allowing timely interventions to prevent complications like heart failure progression.

SPECIFIC PART

This thesis is based on three original studies that explore the role of HRV and GLS in assessing autonomic dysfunction and cardiac performance in diverse clinical scenarios. These studies provide detailed insights into cardiovascular health and disease mechanisms across hypothyroidism, HDP, and post-MI.

Study 1:

HYPOTHYROIDISM AND HEART RATE VARIABILITY: IMPLICATIONS FOR CARDIAC AUTONOMIC REGULATION

The study aimed to investigate the relationship between hypothyroidism and alterations in HRV. By assessing HRV parameters before and after Levothyroxine (L-T4) therapy, the research sought to determine the impact of thyroid hormone restoration on autonomic regulation, specifically sympathetic and parasympathetic modulation, and overall cardiovascular health.

Patients with hypothyroidism exhibited significant reductions in HRV parameters, particularly in metrics reflecting parasympathetic activity, such as RMSSD, pNN50, and HF power. This reduction indicated autonomic imbalance with diminished vagal (parasympathetic) activity.

An increase in sympathetic dominance was reflected by elevated LF power and LF/HF ratios, suggesting a shift in the sympathovagal balance toward heightened sympathetic activity.

Severe hypothyroidism was associated with more pronounced reductions in HRV compared to non-severe hypothyroidism, as indicated by lower SDNN, RMSSD, and total power (TP) values.

Following three months of L-T4 therapy, HRV parameters improved significantly. SDNN, RMSSD, pNN50, and HF power increased, suggesting a restoration of parasympathetic activity and overall autonomic balance. Despite these improvements, patients with severe hypothyroidism exhibited persistent autonomic dysfunction compared to non-severe cases, as reflected by lower HRV parameters and elevated LF/HF ratio even after treatment.

Elevated TSH levels were identified as a central driver of autonomic imbalance. TSH acts as a neurotransmitter, stimulating sympathetic output from the central nervous system and suppressing vagal tone. A significant reduction in vagal tone accounted for the majority

of the observed decline in HRV, with vagal inhibition outweighing sympathetic excitation in its effect on autonomic dysfunction.

The findings of this study align closely with existing literature on the relationship between hypothyroidism and autonomic dysfunction as assessed by HRV. Several studies have highlighted the correlation between HRV parameters and thyroid function, the impact of thyroid hormone replacement therapy, and the underlying mechanisms driving autonomic imbalance in hypothyroid patients.

The results of this study corroborate those of Galleta et al. (2018), who reported a negative association between SDNN and TSH levels in subclinical hypothyroidism, with LF/HF ratios positively correlating with TSH levels. These findings reinforce the role of TSH in driving autonomic imbalance, a pattern consistently observed in the current analysis. Similarly, Hiremath et al. (2019) demonstrated reduced HF power, indicative of diminished vagal activity, along with increased LF power and LF/HF ratios in hypothyroid patients, trends that align with the autonomic dysfunction observed in this study. Brusseau et al. (2020) synthesized data from multiple studies and consistently found that hypothyroid patients exhibit decreased parasympathetic activity and increased sympathetic dominance. This broader evidence supports the relevance of this study's results in understanding the autonomic disturbances linked to hypothyroidism.

Previous studies, such as Galleta et al., have shown that HRV parameters normalize in hypothyroid patients after six months of L-T4 therapy, with values comparable to those of healthy controls. Similarly, this study demonstrated significant improvements in HRV metrics following three months of treatment, underscoring the efficacy of thyroid hormone replacement in restoring autonomic regulation. The observed improvements suggest that timely and effective treatment can mitigate autonomic dysfunction, although severe cases may require longer durations for full normalization.

Consistent with prior research, this study found that severe hypothyroidism is associated with more profound autonomic dysfunction compared to milder forms. Persistent imbalances in severe cases, even after treatment, highlight the need for close monitoring and extended follow-up. These findings echo trends in the literature, emphasizing the increased cardiovascular risk in patients with more severe thyroid dysfunction.

The study sheds light on the mechanisms underlying the observed autonomic disturbances in hypothyroidism. Heightened sympathetic activity is driven by mechanisms such as increased plasma adrenaline levels, receptor desensitization, and diminished β -adrenergic chronotropic responses, collectively contributing to cardiovascular risks. Suppression of parasympathetic activity, attributed to alterations in cardiac parasympathetic neurons and diminished muscarinic effects, further exacerbates the imbalance. These changes are particularly pronounced in severe hypothyroidism, where reduced vagal tone

persists despite treatment. Elevated TSH levels were identified as a key driver of sympathovagal imbalance, acting on the central nervous system to stimulate sympathetic outflow, further underscoring the importance of TSH as both a marker and a contributor to autonomic dysfunction.

The study underscores the significant impact of hypothyroidism on autonomic regulation and highlights the potential of HRV as a valuable diagnostic and monitoring tool. The findings align with existing literature, demonstrating that hypothyroidism leads to autonomic imbalance and that L-T4 therapy can effectively improve HRV parameters, particularly in less severe cases. However, the persistence of dysfunction in severe hypothyroidism points to the need for ongoing monitoring and personalized management. Future research should aim to validate these findings in larger cohorts with extended follow-up periods to refine our understanding of the interplay between thyroid dysfunction, autonomic regulation, and cardiovascular risk.

Study 2:

AUTONOMIC DYSFUNCTION AND CARDIAC PERFORMANCE IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS: A COMPARATIVE STUDY USING HEART RATE VARIABILITY AND GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN

This study assessed autonomic dysfunction and cardiac performance in pregnant women diagnosed with HDP, including gestational hypertension (GH) and preeclampsia (PE). Through the use of HRV and GLS, the research aimed to identify patterns of autonomic and myocardial dysfunction that could act as early indicators of maternal and fetal cardiovascular risks.

The findings revealed significant alterations in HRV parameters in women with HDP, reflecting reduced parasympathetic activity and increased sympathetic dominance. Parameters associated with parasympathetic function, such as RMSSD, pNN50, and HF power, were significantly lower in the HDP group compared to controls, indicating impaired vagal activity and overall autonomic dysfunction. TP, which represents overall autonomic activity, was also significantly reduced. In contrast, the LF component and the LF/HF ratio were significantly elevated, demonstrating a shift towards sympathetic dominance. Time-domain parameters such as SDNN were reduced, indicating diminished overall HRV and impaired autonomic regulation.

Within the HDP group, the study identified subgroup differences in HRV, with more severe autonomic dysfunction observed in PE compared to GH. PE patients exhibited significantly lower SDNN and RMSSD values, indicating greater autonomic imbalance. Although no significant differences were found in NN intervals, pNN50, TP, HF, and LF

values among the subgroups, the trend suggested that sympathetic dominance was more pronounced in severe cases.

In addition to autonomic dysfunction, the study found significant impairments in GLS in the HDP group. GLS values were markedly reduced compared to controls, with the lowest values observed in severe preeclampsia (SPE), indicating subclinical myocardial dysfunction and heightened cardiac strain in more severe conditions. The study also reported a high prevalence of diastolic dysfunction, particularly types 1 and 2, in the SPE subgroup, highlighting a correlation between the severity of PE and the degree of myocardial impairment.

These findings are consistent with existing literature. Yang et al. (2017) demonstrated higher HRV and parasympathetic activity in normotensive pregnant women compared to preeclamptic women, with the latter showing increased LF/HF ratios indicative of sympathetic dominance. Similarly, Moors et al. (2019) reviewed multiple studies highlighting significant reductions in HRV parameters, such as SDNN and triangular index, in PE patients. These observations align with the current study's findings of reduced parasympathetic tone and enhanced sympathetic regulation in HDP. Regarding GLS, Popescu et al. (2018) reported decreased values in preeclamptic pregnancies, emphasizing its role in detecting subclinical myocardial dysfunction. Muthyala et al. (2020) further identified diastolic dysfunction as a common feature in PE, particularly in severe cases, corroborating the current study's findings of increased diastolic dysfunction prevalence in SPE. Furthermore, reviews by Moors et al. noted that early-onset PE was associated with more severe autonomic and myocardial dysfunction, reflecting the progressive impact of hypertensive disorders on cardiac function.

These findings have significant clinical implications. HRV emerges as a valuable diagnostic and prognostic tool for identifying autonomic dysfunction in HDP. Monitoring HRV could help stratify maternal and fetal risks, guiding targeted interventions. Similarly, GLS plays a crucial role in detecting subclinical myocardial dysfunction in HDP, particularly in PE and SPE, with potential implications for preventing long-term cardiovascular complications. Stratifying HDP into GH, PE, and SPE subgroups revealed distinct patterns of autonomic and myocardial dysfunction, underscoring the importance of tailored management strategies based on disease severity. Moreover, the observed correlation between autonomic dysfunction and myocardial strain highlights the need for comprehensive cardiovascular assessments during pregnancy. Early interventions aimed at improving autonomic regulation and reducing myocardial strain could mitigate risks to both mother and fetus.

In conclusion, this study provides robust evidence that HDP are associated with significant autonomic dysfunction and myocardial impairment. Reduced HRV and GLS in HDP, particularly in preeclampsia and severe cases, underscore the importance of these

metrics in predicting and managing cardiovascular risks. The findings align with existing literature, reinforcing the role of HRV and GLS as critical tools for early detection and intervention in HDP. Future research should focus on larger cohorts and long-term follow-ups to validate these results and refine their clinical applications.

Study 3:

HEART RATE VARIABILITY AND GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN FOR PROGNOSTIC EVALUATION AND RECOVERY ASSESSMENT IN CONSERVATIVELY MANAGED POST-MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

This study aimed to evaluate the prognostic value of HRV and GLS in patients with acute myocardial infarction (AMI) managed conservatively without primary coronary interventions. It investigated temporal changes in HRV and GLS as markers of recovery, adverse outcomes, and cardiac function, offering insights into their utility as non-invasive tools for monitoring recovery and identifying high-risk individuals.

The findings revealed significant improvements in HRV parameters over time. Metrics such as SDNN, RMSSD, and HF power demonstrated notable recovery from baseline to one month, with further enhancements at six months. These improvements reflected better autonomic regulation and recovery of parasympathetic activity. Additionally, reductions in LF power and the LF/HF ratio highlighted a decline in sympathetic dominance and a more balanced autonomic response. Higher HRV metrics were consistently associated with favorable clinical outcomes, including lower arrhythmia and mortality rates. Conversely, patients with persistently low HRV, particularly SDNN < 70 ms, were at higher risk of adverse outcomes, reinforcing the importance of autonomic monitoring in post-MI care.

GLS, another critical marker, displayed delayed but significant improvements. While GLS values remained relatively stable from baseline to one month, reflecting limited immediate myocardial recovery, substantial improvements were observed between one and six months. This pattern indicated delayed myocardial remodeling and functional recovery. Reduced GLS values at baseline were strongly predictive of adverse outcomes, including arrhythmias and mortality. Patients who demonstrated significant GLS improvement over time exhibited better recovery trajectories, underscoring the importance of GLS in evaluating long-term cardiac function.

Comparing survivors with deceased patients revealed significant differences in HRV and GLS. Survivors consistently exhibited higher HRV metrics, such as SDNN, RMSSD, and HF power, alongside better GLS values. In contrast, deceased patients had higher LF power

and LF/HF ratios, indicative of persistent sympathetic dominance, and significantly reduced SDNN and GLS, highlighting their vulnerability to adverse outcomes.

These findings align with existing literature. Goldenberg et al. (2018) emphasized the protective effect of higher HRV against cardiovascular risks, consistent with this study's association of improved HRV with reduced mortality and arrhythmia rates. Similarly, Buccelletti et al. (2016) reported that SDNN < 70 ms increased mortality risk nearly fourfold over three years, corroborating this study's observations of low SDNN as a strong predictor of poor outcomes. Huikuri et al. (2019) further highlighted HRV's predictive value for sudden cardiac death, particularly in late post-MI phases, aligning with this study's findings.

Regarding GLS, Popescu et al. (2017) reported delayed but significant GLS recovery post-MI, consistent with this study's observation of improvements between one and six months. Chattipakorn et al. (2020) highlighted GLS as a superior marker of subclinical myocardial dysfunction compared to LVEF, supporting its use in assessing myocardial performance and predicting outcomes. The interplay between HRV and GLS was less robust than anticipated, suggesting that factors beyond autonomic regulation might influence GLS recovery, a finding consistent with prior research.

The study has important clinical implications. HRV emerged as a reliable marker for stratifying post-MI patients based on mortality and arrhythmic risks, emphasizing the need for regular HRV monitoring to guide therapeutic interventions. GLS, on the other hand, provided unique insights into myocardial remodeling and recovery, underscoring the necessity of long-term cardiac monitoring in conservatively managed patients. The combined use of HRV and GLS provided a comprehensive evaluation of post-MI recovery by integrating measures of autonomic regulation with assessments of myocardial performance. Patients with persistently low HRV or impaired GLS may benefit from intensified management strategies, including cardiac rehabilitation and closer follow-up, to mitigate the risks of adverse events.

In conclusion, this study highlights the significant prognostic and monitoring value of HRV and GLS in conservatively managed post-MI patients. Improvements in HRV metrics and GLS over time correlated with enhanced autonomic regulation, myocardial recovery, and reduced risks of adverse outcomes. These findings underscore the importance of integrating these non-invasive tools into routine post-MI care to optimize recovery and tailor individualized treatment strategies. Future research should aim to enhance the predictive accuracy of HRV and GLS through extended follow-up and larger cohorts, ultimately advancing personalized care for post-MI patients.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

This work makes several original contributions to the field of cardiovascular health. By applying HRV and GLS across distinct patient populations, it provides an integrated perspective on how autonomic and myocardial dysfunction manifest in different contexts. The longitudinal analysis in MI patients, for example, provides dynamic insights into recovery processes, which can directly inform patient management. Furthermore, the inclusion of populations such as hypothyroid patients and pregnant women with hypertensive disorders, who are often underrepresented in cardiovascular research, expands the applicability of these tools.

In the first part of the research, the association between hypothyroidism and autonomic dysfunction was explored. The study revealed significantly reduced HRV parameters in hypothyroid patients, reflecting diminished parasympathetic activity and heightened sympathetic drive. Following treatment with thyroid hormone replacement, HRV parameters improved, indicating restored autonomic balance and reduced cardiovascular risk. This highlights the importance of addressing autonomic dysfunction in hypothyroidism as part of comprehensive cardiovascular care.

The second component focused on the impact of HDP on autonomic regulation and myocardial function. Women with HDP exhibited significant reductions in HRV, indicative of decreased parasympathetic activity and increased sympathetic dominance, alongside impaired GLS, which pointed to subclinical myocardial dysfunction. These findings underscore the role of autonomic and cardiac dysfunction in HDP and their potential implications for maternal and fetal outcomes. Stratification of HDP subgroups showed that preeclamptic women experienced more pronounced impairments compared to those with gestational hypertension, emphasizing the importance of early detection and tailored interventions in this population.

The final segment evaluated the prognostic value of HRV and GLS in patients recovering from MI who were managed conservatively. Over six months, HRV parameters improved significantly, indicating enhanced autonomic regulation and recovery. Concurrently, GLS demonstrated delayed but substantial improvements, reflecting myocardial remodeling and functional recovery. Patients with persistently low HRV or impaired GLS were identified as having a higher risk of adverse outcomes, including arrhythmias and mortality. These findings highlight the importance of using HRV and GLS for ongoing monitoring and risk stratification in post-MI care.

FINAL CONCLUSIONS

This thesis investigates the relationship between autonomic function and cardiac performance in various cardiovascular conditions, utilizing HRV and GLS as non-invasive diagnostic and prognostic tools. Through three distinct studies, the research highlights the versatility and utility of these metrics across diverse clinical populations, including patients with hypothyroidism, pregnant women with hypertensive disorders, and individuals recovering from MI. The findings underscore the critical role of autonomic regulation and myocardial function in cardiovascular disease management and the potential of HRV and GLS to guide personalized clinical decisions.

The thesis successfully achieved its primary objectives, demonstrating the utility of HRV and GLS in identifying autonomic and myocardial dysfunction across varied cardiovascular conditions. By offering a comprehensive analysis of these metrics, the research provides valuable insights into the mechanisms underlying CVD and underscores their clinical relevance.

However, some limitations must be acknowledged. The relatively small sample sizes may limit the generalizability of the findings, warranting larger studies to validate the results. Additionally, longer follow-up periods are necessary to better understand the long-term implications of autonomic and cardiac dysfunction. Future research should explore how different therapeutic interventions, such as pharmacological treatments and lifestyle modifications, impact HRV and GLS. Understanding the physiological and molecular mechanisms connecting autonomic dysfunction, myocardial strain, and cardiovascular disease progression will also provide deeper insights for therapeutic innovation.

Looking ahead, the integration of HRV and GLS monitoring into routine clinical practice holds great promise. Developing standardized guidelines for using these tools in early detection, risk stratification, and prognosis could significantly enhance cardiovascular care. Future studies should focus on expanding the diversity of study populations and exploring long-term outcomes associated with these metrics.

In conclusion, this thesis demonstrates the significant role of HRV and GLS in understanding and managing autonomic and cardiac dysfunction across a range of cardiovascular conditions. These tools provide valuable insights that can inform diagnosis, prognosis, and treatment strategies. As research advances, HRV and GLS are likely to become integral components of personalized cardiovascular care, improving patient outcomes through more precise and effective interventions.