

Thèse de Doctorat

Raphaël CINOTTI

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

École doctorale : Biologie-Santé

Discipline : Physiologie et physiopathologie humaine

Spécialité : Biologie des organismes

Unité de recherche : Réanimation chirurgicale et brûlés-PTMC, Hôtel-Dieu, 1 place Alexis
Ricordeau. 44093, Nantes, Cedex.

Soutenue le 17 Octobre 2017

Thèse N° :

Evaluation de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche du patient neuro-lésé sous ventilation mécanique invasive par échocardiographie en Speckle-tracking

JURY

Président du jury

Rapporteurs : **Jean-Yves LEFRANT**. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU de Nîmes
Jacques DURANTEAU. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU du Kremlin-Bicêtre

Examineurs : **Pierre ALBALADEJO**. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU de Grenoble
Matthieu BIAIS. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU de Bordeaux
Bertrand ROZEC. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU de Nantes

Directeur de Thèse : **Karim ASEHNOUNE**. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU de Nantes

Co-directeur de Thèse : **Thierry LE TOURNEAU**. Praticien Hospitalier. Professeur des Universités. CHU de Nantes

Remerciements

Messieurs les Professeurs LEFRANT, DURANTEAU, ALBALDEJO, BIAIS, vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse, trouvez l'expression de ma très grande gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur ROZEC, tu me fais l'honneur et l'amitié de juger mon travail de thèse, trouve l'expression de ma gratitude, mon profond respect et que ce travail serve de base à nos futures collaborations.

Monsieur le Professeur LE TOURNEAU, je vous remercie pour votre compagnonnage et votre enseignement tout au long de ce travail, trouvez ici l'expression de ma gratitude et mon profond respect.

Monsieur le Professeur ASEHNOUNE, je te remercie pour ton enseignement, ta patience et les heures que tu m'as consacrées pour mon épanouissement professionnel. Trouve ici l'expression de ma gratitude, mon profond respect et de mon amitié. Il faudra juste éviter de mélanger le requiem de Fauré et Cypress Hill à l'avenir.

Monsieur le Professeur BLANLOEIL, je vous remercie de votre confiance pour m'avoir accueilli dans votre équipe à l'HGRL. Trouvez ici l'expression de ma très grande gratitude et de mon profond respect.

A l'équipe de cardiologie de l'hôpital Pontchaillou à Rennes, particulièrement les Dr BEDOSSA, GERVAIS et LEURENT. Cette thèse est la continuation et l'aboutissement de ce stage si particulier. Trouvez ici l'expression de ma gratitude et de mon amitié.

A tous les médecins des services d'Anesthésie-Réanimation du CHU : Romain, PJ, Dominique, Philippe, Ronan, Karim, Sophie, Edouard, Pascale, Yves, Yann et ceux que je ne peux malheureusement pas ici tous les citer. Je vous remercie pour votre soutien et votre enseignement qui ont permis la réalisation de ce travail.

Aux anciens co-internes Fred et David. Merci pour les soirées interminables et le vin brésilien... Celui-là on le sortira plus beaucoup !

Au blond, merci pour ton amitié indéfectible, les golfs, la recherche, la médecine et tutti quanti ! Dommage que je n'aie pu t'apporter en musique ce que tu m'as apporté au putting...

A mon père, difficile d'apprécier les divertimento de Bartók et Kurosawa au lycée, mais après quelques années je comprends mieux où tu as voulu nous emmener et je t'en remercie. Je t'embrasse.

A mes oncles et tantes, mes cousins pour leur soutien, et leur amour. La vie est parfois ingrate car on ne se voit pas autant que je le voudrais. Je vous embrasse.

A ma sœur, 38 ans que ça dure et pourvu que ça dure ! Je vous souhaite le meilleur. Je t'embrasse

A ma mère, pour tout ce que tu m'as apporté depuis toutes ces années. Je t'embrasse.

A Nelly, mon amie, ma complice, mon amour. Merci pour tout ce que tu fais et es pour nous. Je t'aime.

A Joachim, mon petit garçon. Je souhaite de tout mon cœur que nos routes se suivent, afin que je te vois grandir. Je t'aime mon grand.

Table des matières

Résumé (page 7)

Abstract (page 9)

Table des manuscrits et annexes (page 10)

Table des figures (page 11)

Abréviations (page 13)

Introduction et contexte de la problématique (page 14)

1. Anatomie structurelle du ventricule gauche (page 14)
2. Mécanique cardiaque et fonction systolique (page 18)
3. Evaluation des déformations cardiaques par méthodes d'imagerie non-invasive (page 20)
4. Intérêt de l'évaluation de la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking en Cardiologie (page 21)
 - a. Fonction systolique longitudinale et fonction cardiaque (page 21)
 - b. Données de la littérature sur le SLG et pathologies cardiaques (page 21)
 - c. Prédiction d'évènements cardio-vasculaires et Strain Longitudinal (page 22)
 - d. Intérêts du Strain en thérapeutique humaine (page 23)
 - e. Intérêts du SLG par rapport à la FEVG (page 23)
 - f. Modifications du SLG et variations des conditions de charge (page 25)
5. Fonction myocardique en Anesthésie-Réanimation (page 27)
 - a. Atteinte myocardique au cours des pathologies de réanimation (page 27)
 - b. Dysfonction myocardique en anesthésie (page 28)
 - c. Physiopathologie de l'atteinte cœur-cerveau (page 29)
 - d. Pronostic de l'atteinte cardiaque après une HSA (page 33)
 - e. Complexité de l'évaluation de la fonction systolique chez le patient sous ventilation mécanique invasive (page 34)
 - f. Effets circulatoires du lever de jambe passif (page 35)
6. Conclusion (page 36)

Objectifs (page 37)

Résultats

Objectif 1. Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche par speckle-tracking en échocardiographie trans-thoracique chez les patients victimes d'HSA grave par rupture

d'anévrisme. Etude monocentrique observationnelle. (page 39)

Objectif 2. Evaluation de la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking à la phase aiguë, chez les patients victimes de TC modéré à sévère. Etude monocentrique observationnelle. (page 51)

Objectif 3. Evaluation de l'effet des modifications des conditions de charge ventriculaire gauche sur la fonction systolique longitudinale évaluée par speckle-tracking chez les patients sous anesthésie générale et ventilation mécanique invasive. (page 59)

Discussion et perspectives (page 70)

Projets (page 77)

Références bibliographiques (page 78)

Manuscrits et Annexes (page 92)

Résumé

L'analyse de la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking a été développée en cardiologie depuis quelques années. Ces paramètres permettent d'analyser les mouvements de déformations du myocarde et apprécient des altérations modestes de la fonction systolique ventriculaire gauche, invisibles avec les paramètres traditionnels d'échographie bidimensionnelle. Le Strain Longitudinal Global (SLG) est le paramètre le plus étudié et s'intéresse aux déformations du grand axe du ventricule gauche (VG). Il existe peu de données en réanimation, évaluant la fonction systolique VG par le SLG chez le patient en réanimation, et aucune donnée au bloc opératoire.

Nous avons évalué le SLG chez des patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrisme. Il existait une prévalence importante (plus de 30%) de cardiopathies de stress évaluée par le SLG chez ces patients, alors que la fraction d'éjection ventriculaire gauche était normale. Nous avons effectué une deuxième étude chez les patients victimes de traumatisme crânien. Nous avons observé une quasi-absence de cardiopathies de stress, avec un SLG conservé. Ces données suggèrent que les anomalies observées du SLG sont spécifiques des troubles cardiovasculaires induits par une HSA et n'existent pas après traumatisme crânien. Néanmoins nous ne pouvons exclure que tout ou partie des anomalies constatées soient liées aux variations des conditions de charge liées, entre autres, à la ventilation mécanique. Nous avons testé l'effet des modifications des conditions de charge sur le SLG, évalué chez le patient sous ventilation mécanique au bloc opératoire. Au décours de l'anesthésie générale, il existe une altération modeste mais significative du SLG. Après une épreuve de lever de jambe passif, l'altération du SLG est significativement plus importante. Ces modifications se corrigent après l'extubation.

En conclusion, les modifications du SLG observables en réanimation semblent spécifiques des troubles cardio-vasculaires secondaires liées à la cardiopathie de stress, mais cette analyse doit être effectuée lors de conditions hémodynamiques stables, afin de ne pas fausser les résultats.

Mots clés : Speckle-tracking, 2D-Strain, échocardiographie, hémorragie sous-arachnoïdienne, traumatisme crânien, ventilation mécanique.

Abstract

Speckle-Tracking echocardiography has been developed in cardiology over the past few years. This technology enables the evaluation of strain movements of the myocardium and evaluates sub-clinical systolic function impairment which is impossible to study with two-dimension echocardiography. Global Longitudinal Strain (GLS) has been the most evaluated parameter and studies systolic function of the left ventricle's long axis. There are currently very little data in patients undergoing mechanical ventilation in the operating room and in the intensive care unit.

We have evaluated GLS in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. We found a high prevalence (>30%) of patients with stress cardiomyopathy evaluated with GLS, along with preserved left ventricular ejection fraction. In another study, we evaluated GLS in patients with traumatic brain injury. We found that stress cardiomyopathy, studied with GLS, is virtually absent.

These data also suggest that GLS anomalies are specific of cardio-vascular disorders following subarachnoid haemorrhage, but are not involved after brain trauma. However, we could not rule out that these GLS anomalies were the consequences of the variations in loading conditions secondary to mechanical ventilation and general anaesthesia. We have therefore studied the effects of loading conditions in patients in the operating room under mechanical ventilation. Under general anaesthesia, GLS is slightly but significantly impaired. After a passive leg rising test, GLS is significantly impaired. These modifications are corrected after the patient's extubation.

Overall, the modifications of the GLS witnessed in the intensive care unit are related to the cardio-vascular modifications due to stress cardiomyopathy, but their analysis must be performed under stable haemodynamic conditions.

Key words: Speckle-tracking, 2D-Strain, echocardiography, subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, mechanical ventilation.

Manuscripts et Annexes

Manuscrit 1. R. Cinotti, N. Piriou, Y. Launey, T. Le Tourneau, M. Lamer, A. Delater, JN. Trochu, L. Brisard, K. Lakhal, R. Bourcier, H. Desal, P. Seguin, Y. Malledant, Y. Blanloeil, F. Feuillet, K. Asehnoune, B. Rozec. Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive Care Medicine*. 2016 42(2). 173–182. <http://doi.org/10.1007/s00134-015-4106-5>. IF: 12.015.

Manuscrit 2. R. Cinotti, T. Le Tourneau, M. Le Courtois du Manoir, A. Roquilly, M. Vourc'h, N. Grillot, K. Lakhal, B. Rozec, K. Asehnoune. Speckle-tracking analysis reveals low prevalence of left ventricular dysfunction after moderate to severe traumatic brain injury. (*soumission à la revue Intensive care Medicine*)

Manuscrit 3. R. Cinotti, T. Le Tourneau, P. Rooze, P. Millour, N. Grillot, K. Asehnoune. Left Ventricular Global Longitudinal Strain is affected by loading conditions in patients undergoing invasive mechanical ventilation under general anaesthesia. (*en cours de rédaction*)

Table des figures

Figure 1 : Plans successifs de dissection d'un cœur de bœuf autopsié. (page 15)

Figure 2-A et 2-B : Photo de la face diaphragmatique du cœur. (page 17)

Figure 3 : Représentation schématique de la répartition fibres myocardiques entre les couches épicaudiques et sous-endocardiques et de la contraction horaire/anti-horaire entre la base et l'apex du VG au cours du cycle cardiaque. (page 18)

Figure 4 : Représentation schématique des fibres myocardiques et proposition d'un mécanisme de torsion et d'épaississement des couches ventriculaires (page 19)

Figure 5 : Représentation schématique dite en œil de bœuf du VG. (page 24)

Figure 6 : Effets sur le Strain et le Strain rate circonférentiel et longitudinal d'une administration de trinitrine et d'un remplissage vasculaire chez 18 sujets sains. (page 26)

Figure 7 : Schéma de l'hypothèse du stress catécholaminergique dans la genèse des cardiopathies de stress au décours d'une atteinte cérébrale aiguë. (page 30)

Figure 8 : Représentation schématique des récepteurs β -adrénergiques au niveau cardiaque. (page 32)

Figure 9 : Evolution du SLG dans la population globale d'HSA et dans les sous-groupes de patients avec et sans SLG altéré. (page 43)

Figure 10 : Corrélation entre le SLG, la Troponine ultra-sensible et le NT-ProBNP au cours des HSA graves. (page 45)

Figure 11 : Représentation segment par segment dite en œil de bœuf de la médiane de strain longitudinal dans une cohorte de 46 patients atteints d'HSA. (page 47)

Figure 12 : Comparaison du SLG entre les patients d'atteints d'HSA avec un score WFNS de grade III-IV et de grade V ainsi que les sujets contrôles. (page 48)

Figure 13 : Droite de corrélation entre la FEVG et le SLG chez les sujets victimes d'HSA.
(page 49)

Figure 14 : Diagramme de flux de l'étude portant sur l'évaluation du SLG chez les patients victimes de TC avec un score de Glasgow ≤ 12 à l'admission. (page 54)

Figure 15 : Corrélation entre la Troponine US et le Strain Longitudinal Global à l'admission des patients traumatisés crâniens modérés à sévère. (page 55)

Figure 16 : Evolution au cours du temps du Strain Longitudinal Global des patients victimes de traumatisme crânien modéré à sévère. (page 56)

Figure 17 : Effets du lever de jambe passif sur le SLG et la FEVG chez des patients ASA I-II. (page 63)

Figure 18 : Effets du lever de jambe passif sur le SLG et la FEVG chez des patients ASA I-II. (page 64)

Figure 19 : Effets du lever de la VM et du jambe passif sur la PAM et l'ITV sous-aortique chez des patients ASA I-II. (page 65)

Figure 20 : Effets du lever de la VM (à gauche) et du jambe passif (à droite) sur le TAPSE chez des patients ASA I-II. (page 66)

Figure 21 : Figure 21 : Effets de la VM et du lever de jambe passif sur le Strain Longitudinal Global chez des patients ASA I-II, en fonction du type d'anesthésie. (page 67)

Figure 22 : Effets de la VM et du lever de jambe passif sur le Strain Longitudinal Global chez des patients ASA I-II, en fonction du type d'anesthésie. (page 68)

Abréviations

AIS : Abbreviated Injury Scale

ASA : American Society of Anesthesiology

AG : Anesthésie Générale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

cmH₂O : centimètres d'eau

DU/DIU : Diplôme Universitaire et Diplôme Inter-Universitaire

ECG : Electrocardiogramme

ETT : Echocardiographie Trans-Thoracique

GCS : Glasgow Coma Score

HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne par rupture d'anévrisme

HTA : Hypertension Artérielle essentielle

ITV : Intégrale Temps Vitesse

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

kg : kilogrammes

m : mètre

mmHg : millimètres de Mercure

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PEEP : Positive End Expiratory Pressure

PLR : Passive Leg Rising (Epreuve de lever de jambe passif)

ProBNP : Pro Brain Natriuretic Peptid

RWMA : Regional Wall Motion Abnormalities

SLG : Strain Longitudinal Global

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TC : Traumatisme Crânien

US : Ultra-Sensible

VG : Ventricule Gauche

Introduction et contexte de la problématique

1. Anatomie structurelle du ventricule gauche

La description anatomique du cœur et notamment du ventricule gauche (VG) a fait l'objet de descriptions référencées depuis Harvey en 1628 [1]. Très tôt, les descriptions anatomiques ont mis en évidence une répartition hélicoïdale des fibres myocardiques profondes et superficielles, tandis que les fibres contenues entre celles-ci avaient une répartition plutôt circonférentielle [2]. A la fin du XIX^{ème} siècle, les descriptions mettaient plutôt en évidence une répartition cylindrique des fibres musculaires centrales [3] avec une élaboration en plusieurs couches des fibres myocardiques, d'angles différents, évoluant vers une raréfaction des couches myocardiques vers l'apex du VG [4]. Au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle [5], des études post-mortem sur des ventricules humains, ont confirmé la présence de fibres musculaires d'allures circonférentielles à la base du VG et d'autres fibres de formes spiralées plus complexes à l'intérieur de la masse ventriculaire.

Au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, de nouveaux travaux ont mis en doute la véracité de ces découvertes. Certains auteurs ont notamment montré comment les plans de dissection du myocarde, pouvaient influencer la distribution apparente des fibres myocardiques [6]. Les travaux de Torrent-Guasp [7] ont par la suite mis en évidence que les fibres myocardiques sont organisées en une immense bande spiralée (Figure 1). Cette bande s'enroule sur elle-même à la façon d'un turban, pour aboutir à la formation des 4 cavités cardiaques lors de l'embryogénèse. Cet enroulement aboutit à une orientation variable des fibres myocardiques : l'orientation des fibres myocardiques s'inverse dans le sens base-apex au niveau de l'équateur des ventricules.



Francisco Torrent-Guasp, Denia 2004

Fig. 7. Successive dissection stages, unraveling the ventricular mass (bovine heart) into HVMB of Torrent-Guasp. Detailed description of particular s found in paragraphs describing the dissection technique (see also Video 2—available only in online version of this article).

Figure 1 : Plans successifs de dissection d'un cœur de bœuf autopsié. Ces différents plans montrent l'organisation de la masse myocardique, qui s'enroule sur elle-même lors de l'embryogénèse, pour former les différentes cavités cardiaques.

Une étude récente post-mortem sur 25 cœurs de patients décédés de pathologie non cardiaque a permis de préciser l'organisation régionale des fibres myocardiques et a confirmé la complexité de l'architecture du myocarde [8]. La partie la plus épaisse du VG se situe à la base ; à l'apex il existe une quasi-continuité des fibres endo et épicaudiques. Au niveau de la paroi du côté diaphragmatique, au niveau de la base et de l'apex, les fibres myocardiques sont organisées de façon circonférentielle, tandis que les fibres entre ces 2 localisations anatomiques sont organisées obliquement (Figure 2-A). Lorsque l'on retire la partie superficielle du myocarde, les fibres myocardiques dans l'épaisseur du myocarde sont réparties de façon circonférentielle et perpendiculaire aux fibres épicaudiques (Figure 2-B). Ces fibres circonférentielles profondes vont en s'amenuisant vers l'apex VG. Les fibres de la région sous-endocardique sont essentiellement longitudinales.

Cette étude est venue confirmer l'exactitude de certains travaux très anciens sur le sujet, mais a également mis en exergue la très grande complexité et variabilité dans l'organisation des fibres myocardiques et notamment du VG. Cette étude questionne fortement la validité des modèles simplifiés, assimilant le VG à une structure géométrique uniforme. Cette architecture unique, explique ainsi la complexité de la contraction et des déformations du VG dans l'espace au cours du cycle cardiaque.

Fig. 5 Diaphragmatic surface. The left ventricular fibres nearest the crux are almost circumferential. Those coming around the obtuse margin (upper edge of heart) are more longitudinal until they approach the apex where they become more circumferential. Between the crux and the obtuse margin a gradation is seen. After crossing the interventricular sulcus the fibres run at right angles to the inlet long axis of right ventricle.

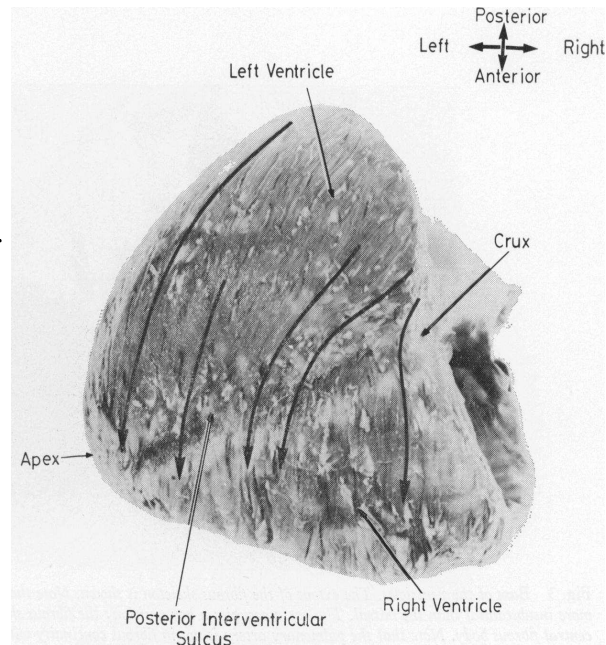


Figure 2-A

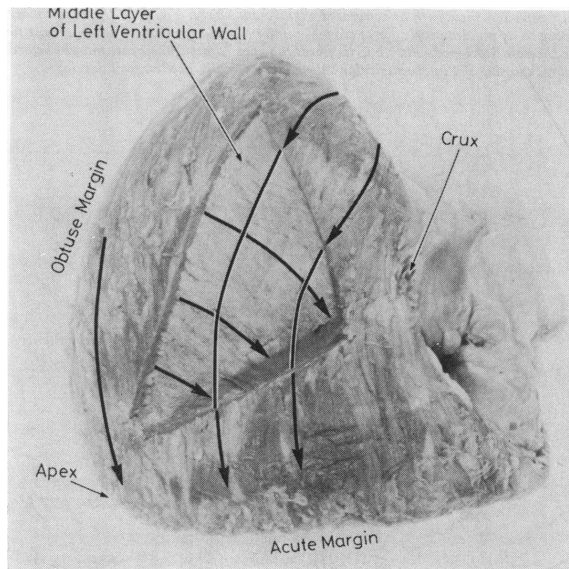


Fig. 9 Diaphragmatic surface with superficial left ventricular fibres removed. The path of the fibres that have been removed is indicated. Note that the fibres within the wall follow a course at right angles to the inlet long axis of the left ventricle. This is the same relative orientation to the base of the left ventricle as shown by the subepicardial fibres of the right ventricle.

Figure 2-B

Figure 2-A et 2-B : Photo de la face diaphragmatique du cœur. Représentation schématique de l'orientation des fibres myocardiques épicaudiques (2-A). En profondeur, les fibres myocardiques sont réparties obliquement de façon perpendiculaire aux couches superficielles [8].

2. Mécanique cardiaque et fonction systolique

On peut tenter de résumer l'architecture du VG, comme une répartition des fibres myocardiques en double hélice de sens opposés entre les fibres sous-endocardiques et les fibres épiscopardiques, avec des fibres orientées dans le sens longitudinal, dans le sens radial et enfin dans le sens circonférentiel (Figure 3) [8-10].

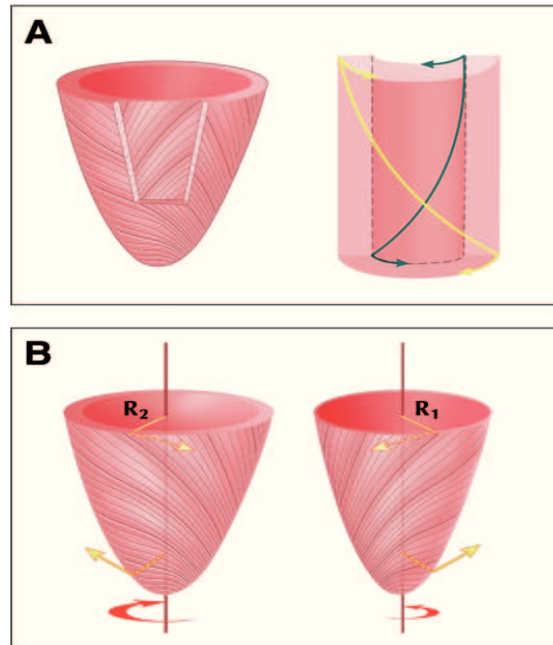


Figure 2. Myofiber Architecture of LV and Models for Understanding LV Twist Dynamics

Myofiber orientation in the left ventricular (LV) changes smoothly from a left-handed helix in the subepicardium to a right-handed helix in the subendocardium (A, left). Thick-walled cylindrical myofibers models proposed by Ingels et al. (A, right) and Taber et al. (B), showing the subendocardial fiber wrapped in a right-handed helix and a subepicardial fiber wrapped in a left-handed helix. Arrows (A) depict the circumferential components of force that results from force development in each fiber direction. The radii (R_1 for subendocardium and R_2 for the subepicardium) are the lever arms, which convert these circumferential components of force into torque about the long axis of the cylinder. The subepicardial fibers have a longer arm of moment than the subendocardial fibers ($R_1 < R_2$). Figure illustration done by Rob Flewell.

Figure 3 : Représentation schématique de la répartition fibres myocardiques entre les couches épiscopardiques et sous-endocardiques et de la contraction horaire/anti-horaire entre la base et l'apex du VG au cours du cycle cardiaque [10].

Cette répartition remarquable des fibres myocardiques en plusieurs couches joue un rôle fondamental dans la fonction systolique et l'hémodynamique cardiaque. Même si les mécanismes sous-jacents sont imparfaitement compris, l'organisation de ces couches aboutit à un emmagasinement de l'énergie contenue dans les fibres longitudinales, qui à la manière d'un réseau de ressorts extrêmement complexe (Figure 4), permet de potentialiser la déformation des différentes fibres radiales et circonférentielles et d'augmenter l'épaississement et la déformation de ces dernières [11].

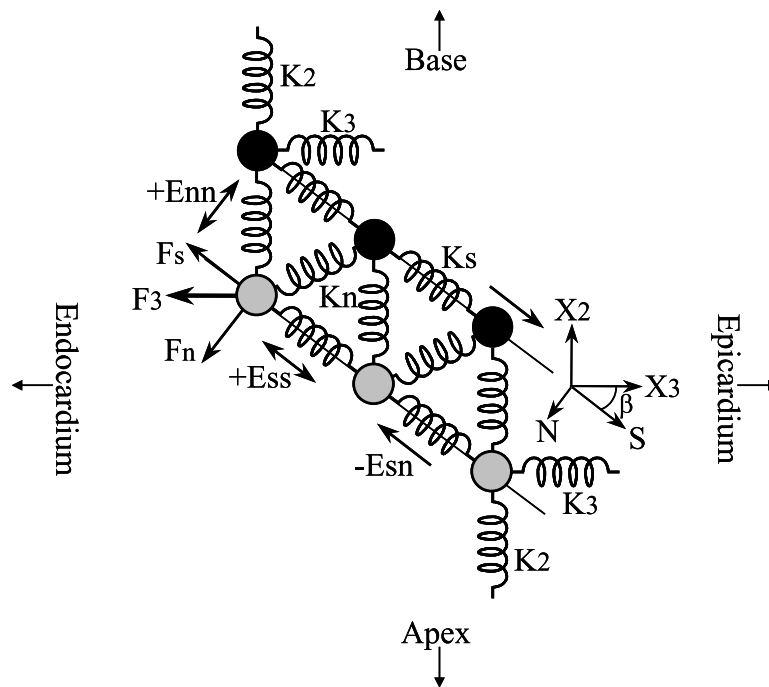


Figure 4 : Représentation schématique des fibres myocardiques et proposition d'un mécanisme de torsion et d'épaississement des couches ventriculaires [11]. Les points noirs et gris représentent des fibres myocardiques dans des couches myocardiques différentes. $K_{s,2,3}$: constantes d'élastance des différentes matrices entre les couches myocardiques.

En effet, pour une diminution de taille de 15% des fibres myocardiques sous-endocardiques dans le sens longitudinal [12], on constate un épaississement de 40% des fibres radiales, pour finalement aboutir à une éjection de 50-60% du volume ventriculaire [13].

Pour expliquer ce phénomène certains auteurs avancent l'hypothèse d'une accumulation énergétique via certaines protéines contenues dans les fibres myocardiques [14], qui est utilisée au moment de la relaxation myocardique [15]. Cette utilisation énergétique aboutit à une remarquable

efficacité hémodynamique intracardiaque par une aspiration du flux sanguin au cours de la diastole [16, 17]. Les mécanismes précis entre cette torsion horaire systolique et torsion anti-horaire diastolique sont néanmoins imparfaitement compris et restent l'objet de nombreuses recherches à l'heure actuelle [18].

A l'heure actuelle, ces phénomènes de torsion/raccourcissement minime des fibres longitudinales combiné au phénomène de torsion en double hélice du myocarde semblent primordiaux pour assurer une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) normale. La FEVG rend donc compte de la fonction systolique de façon imparfaite et l'analyse des déformations du myocarde, notamment la déformation longitudinale, semble déterminant dans son évaluation. Cette évaluation a été rendu possible ces dernières années par l'échocardiographie utilisant la technologie par speckle-tracking ou 2D-Strain.

3. Evaluation des déformations cardiaques par méthodes d'imagerie non-invasive

Le Strain est une mesure sans dimensions, exprimée comme le pourcentage ou la fraction du déplacement d'un objet, par rapport à sa position d'origine [19]. Il peut être exprimé de la manière suivante : $\varepsilon = (L - L_0) / L_0$. Dans cette formule, L représente la longueur du myocarde après déformation et L_0 , la longueur à l'origine avant celle-ci. Par conséquent, la valeur du Strain est négative en cas de raccourcissement des fibres myocardique et positive, en cas d'allongement. Il est également possible de calculer le Strain rate, qui est la vitesse de déformation du myocarde.

Ce calcul est effectué par un algorithme sur l'ensemble du myocarde et est réalisé dans les 3 dimensions. Schématiquement, le logiciel découpe le myocarde en blocs de 20 à 40 pixels. Au sein de ces blocs, les marqueurs acoustiques servent d'empreintes et sont suivis au cours du cycle cardiaque. Ces empreintes servent de référence, et l'on peut ainsi calculer la déformation de tous les marqueurs parmi l'ensemble des blocs de pixels [20, 21]. Cette technologie permet d'étudier les déformations longitudinales, radiales et circonférentielles. La déformation du myocarde étudiée avec l'échographie par speckle-tracking a été validée en la comparant avec l'étude de la déformation myocardique par imagerie par résonance magnétique [22]. L'échographie par speckle-tracking permet ainsi de visualiser des mouvements de déformations du myocarde, qui sont invisibles à l'œil nu [20].

4. Intérêt de l'évaluation de la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking en Cardiologie

a. Fonction systolique longitudinale et fonction cardiaque

La fonction systolique longitudinale a été le plus étudiée. Elle est principalement dépendante des fibres longitudinales sous-endocardiques. Ces fibres sous-endocardiques sont les plus sensibles aux pathologies myocardiques comme par exemple l'ischémie [20, 23]. Les fibres des régions moyennes et épicaardiques sont moins sensibles aux modifications pathologiques dans un premier temps, et peuvent rester relativement indemnes de toute modification au stade précoce d'une pathologie. Ainsi, il existe une augmentation compensatrice de la FEVG, afin de préserver les performances hémodynamiques du VG, alors que le SLG peut être altéré en situation pathologique [20]. Le Strain permet donc une évaluation non-invasive de la fonction systolique et a été par la suite évalué au cours de nombreuses situations cardio-vasculaires : sténoses coronaires, cardiopathie ischémique, sténose aortique calcifiée... [20, 24]

b. Données de la littérature sur le SLG et pathologies cardiaques

Chez les patients souffrant d'athérosclérose coronaire, les anomalies du Strain rate longitudinal dans un territoire coronaire permettent de prédire avec une bonne sensibilité et spécificité une sténose coronaire significative alors que la FEVG est préservée [25, 26]. Dans les cardiopathies ischémiques, le Strain longitudinal a une meilleure sensibilité et spécificité que le Doppler tissulaire pour apprécier l'extension trans-murale d'un infarctus [27, 28].

Au cours des sténoses aortiques calcifiées, une hypertrophie ventriculaire gauche apparaît progressivement à cause de l'augmentation de la post-charge cardiaque. Dans un premier temps, la FEVG est conservée. Chez les patients atteints de sténose aortique calcifiée avec une FEVG conservée, il existe une altération du Strain longitudinal et du Strain rate, qui s'améliore après la chirurgie [29, 30].

Au cours des cardiopathies de stress, certains auteurs ont montré que les paramètres du Strain s'améliorent au cours du temps [31-34], ce qui est spécifique de cette pathologie. Le suivi des patients avec les paramètres du Strain pourrait être intéressant dans ce contexte pour apprécier la

bonne récupération de la contractilité myocardique. A la phase précoce les anomalies segmentaires évaluées par le Strain ne suivent pas un territoire coronaire précis [32, 34], mais à la phase sub-aiguë, les anomalies du Strain peuvent être systématisées et mimer un infarctus du myocarde [31]. Presque toutes les pathologies cardiaques ont été évaluées à l'aide des paramètres du Strain [20, 24]: cardiopathie ischémiques, cardiopathies valvulaires, insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée, cardiopathies induites par chimiothérapie, amylose cardiaque... Tous ces travaux ont mis en évidence l'intérêt des paramètres du Strain pour dépister précocement une altération de la fonction contractile avant de constater une diminution de la FEVG. L'intérêt pronostic du SLG a été évalué au cours de multiples pathologies cardiaques : sténose aortique, amylose, cardiomyopathie ischémique...

c. Prédiction d'évènements cardio-vasculaires et Strain Longitudinal

Dans une cohorte monocentrique de 395 patients atteints d'une sténose aortique calcifiée modérée à sévère, le Strain longitudinal était un facteur indépendant de mortalité à 5 ans [35]. L'ajout du Strain longitudinal aux autres paramètres cliniques standards (Euroscore, classification NYHA) permettait d'améliorer significativement le modèle prédictif de mortalité dans cette cohorte. Dans une étude monocentrique longitudinale effectuée chez 206 patients atteints d'amylose cardiaque [36], le SLG était le meilleur indice échographique pronostic de la survie des patients à 4 ans.

Le Strain longitudinal global a été le paramètre à visée pronostique le plus étudié. Dans une méta-analyse récente, le Strain longitudinal global est plus prédictif que la FEVG, dans la survenue de mortalité ou d'évènements cardio-vasculaires majeurs [37], dans plusieurs pathologies cardiologiques (cardiopathie ischémique, cardiopathies valvulaires, cardiopathies ischémiques...). Il s'agit du paramètre cardiaque le plus robuste, dans la prédiction d'évènements cardio-vasculaires majeurs, dans le contexte de pathologies cardiaques.

d. Intérêts du Strain en thérapeutique humaine

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations sur les données du Strain pour guider les thérapeutiques en médecine. Néanmoins, quelques études suggèrent que le Strain permet de discriminer les patients qui vont bénéficier d'une pose de pace-maker de resynchronisation chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique [38]. Dans une cohorte de 64 patients, les anomalies du Strain permettent de prédire une amélioration significative de la fonction systolique avec une sensibilité à 91% et une spécificité à 75%, immédiatement au décours de la pose du pace-maker [39]. Dans cette étude, les anomalies du Strain étaient également prédictifs d'une amélioration de la fonction systolique jusqu'à 8 mois après la pose du pace-maker avec une sensibilité à 89% et une spécificité à 83% [39].

Il est donc tout à fait possible que les troubles du Strain permettent, à l'avenir, d'être pleinement utiles pour guider certaines thérapeutiques cardio-vasculaires.

e. Intérêts du SLG par rapport à la FEVG

Les avantages du Strain longitudinal global par rapport à la FEVG sont nombreux. Comme cela a été explicité ci-dessus, le Strain longitudinal global est plus sensible pour détecter une anomalie de la fonction contractile du VG, permet de détecter précocement ces anomalies et permet de mieux prédire le devenir des patients de cardiologie.

La variabilité inter et intra-observateur est par ailleurs plus faible que pour la FEVG. Dans une étude monocentrique [40], les auteurs ont comparé la variabilité liée à la reproduction de la mesure du Strain et celle liée à la mesure des volumes ventriculaires. La variabilité inter et intra-observateur observée pour le Strain était inférieure à celle observée pour la FEVG et la mesure d'autres paramètres d'échographie bidimensionnelle (volume télé-diastolique du VG). Dans cette étude, la variabilité intra-opérateur pour les volumes ventriculaires en échographie bi-dimensionnelle oscillaient entre $1,0 \pm 1,6\%$ et $9,4 \pm 15,1\%$, et la variabilité inter-opérateur oscillait entre $4,6 \pm 3\%$ et $22,9 \pm 20,4\%$ [40]. La variabilité intra-opérateur de la FEVG était à $5,3 \pm 4,8\%$ et la variabilité inter-opérateur était à $10,1 \pm 9,1\%$. La variabilité intra-opérateur du pic de Strain longitudinale était à $3,3 \pm 3\%$ et la variabilité inter-opérateur était à $6 \pm 5,2\%$.

Par ailleurs, la variabilité liée à la mesure de la FEVG par rapport à la technique de référence se situe entre $\pm 7\%$ et $\pm 25\%$ [41], ce qui est problématique concernant l'évaluation de la fonction contractile avec ce paramètre. La variabilité du Strain est moindre [20, 24], en partie parce qu'il s'agit d'un examen opérateur indépendant. Cependant, plusieurs critères de qualité de l'examen échographiques et de l'analyse du Strain sont nécessaires, afin de garantir un résultat correct [20, 24, 42].

La technique d'imagerie par speckle-tracking permet également une quantification des différents segments du VG. Ainsi nous pouvons obtenir pour tous les segments, de la base à l'apex, et pour les différentes parois (antérieure, inférieure, septale, etc...), des valeurs de SLG (Figure 5).

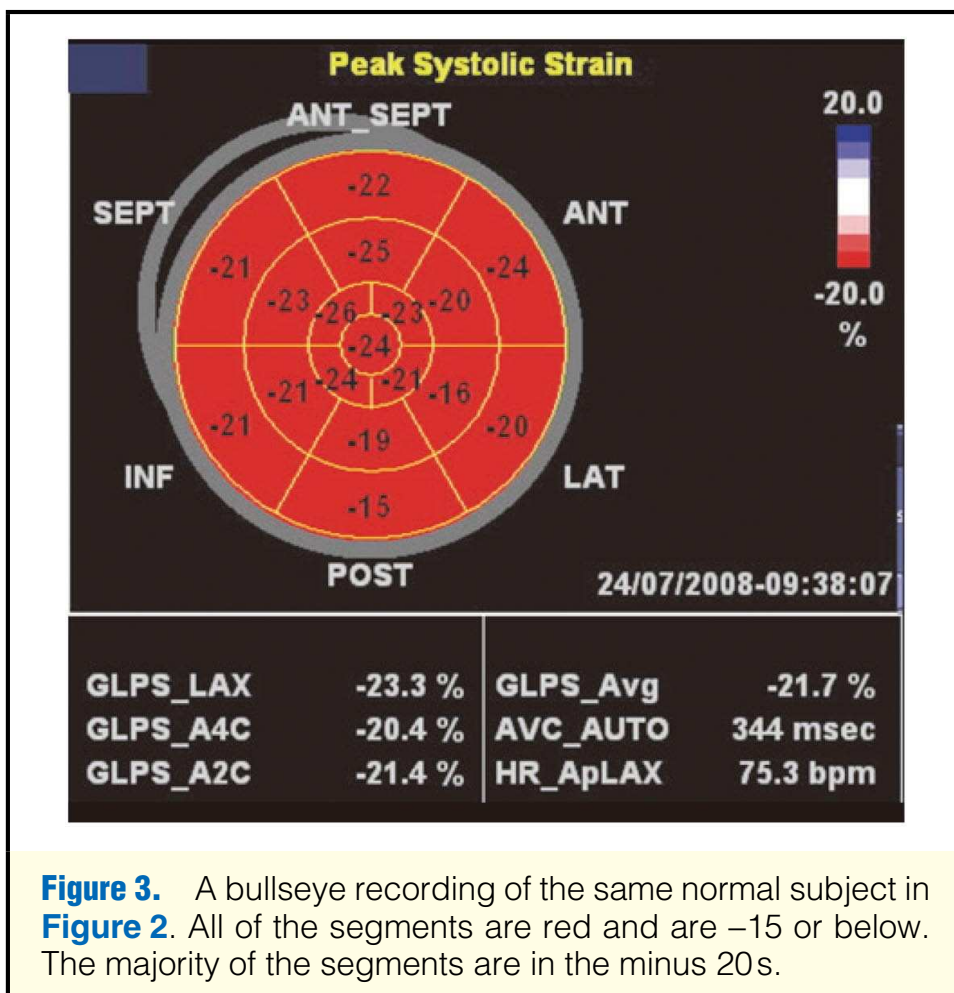


Figure 5 : Représentation schématique dite en œil de bœuf du VG. Il existe une quantification de tous les segments depuis la base du VG, représenté en périphérie, jusqu'à l'apex au centre.

f. Modifications du SLG et variations des conditions de charge

Plusieurs études ont montré que la FEVG était dépendante des conditions de charge et notamment la post-charge [43], son intérêt pour évaluer la fonction cardiaque est par conséquent discutable. Néanmoins, en pratique quotidienne, ce paramètre permet d'apprécier de façon simple les altérations de la fonction contractile VG. Au cours du choc septique, des données récentes suggèrent logiquement, qu'il existe une FEVG conservée voire augmentée dans un contexte de post-charge effondrée [44]. D'autres paramètres d'imagerie sont donc indispensables afin d'affiner notre compréhension physiologique et physio-pathologique des interactions entre la pré-charge, la fonction contractile et la post-charge.

Les premières études animales ont suggéré qu'il existait une relation entre le Strain/Strain rate et la contractilité myocardique [45]. Par la suite d'autres travaux expérimentaux ont montré que ces deux paramètres pouvaient néanmoins être influencés par la taille du ventricule [46], une hypertrophie VG [47] et par les conditions de charge [48]. Chez l'homme, au cours d'une étude réalisée chez 18 patients [49], les auteurs ont testé les modifications sur les paramètres du Strain après administration de trinitrine et remplissage vasculaire. Les auteurs ont montré une augmentation du Strain rate circonférentiel et longitudinal au cours d'une infusion de trinitrine et une diminution de ces 2 paramètres après remplissage vasculaire. Les 2 interventions n'avaient pas d'effets statistiquement significatifs sur le Strain longitudinal (Figure 6).

Les deux interventions (trinitrine et remplissage vasculaire) avaient à la fois un effet sur la pré-charge et sur la post-charge ; il est donc difficile de conclure sur la signification physiologique de ces modifications du Strain. Quoiqu'il en soit, les modifications brutales des conditions de charge sont susceptibles de modifier significativement le Strain rate et peu le Strain longitudinal.

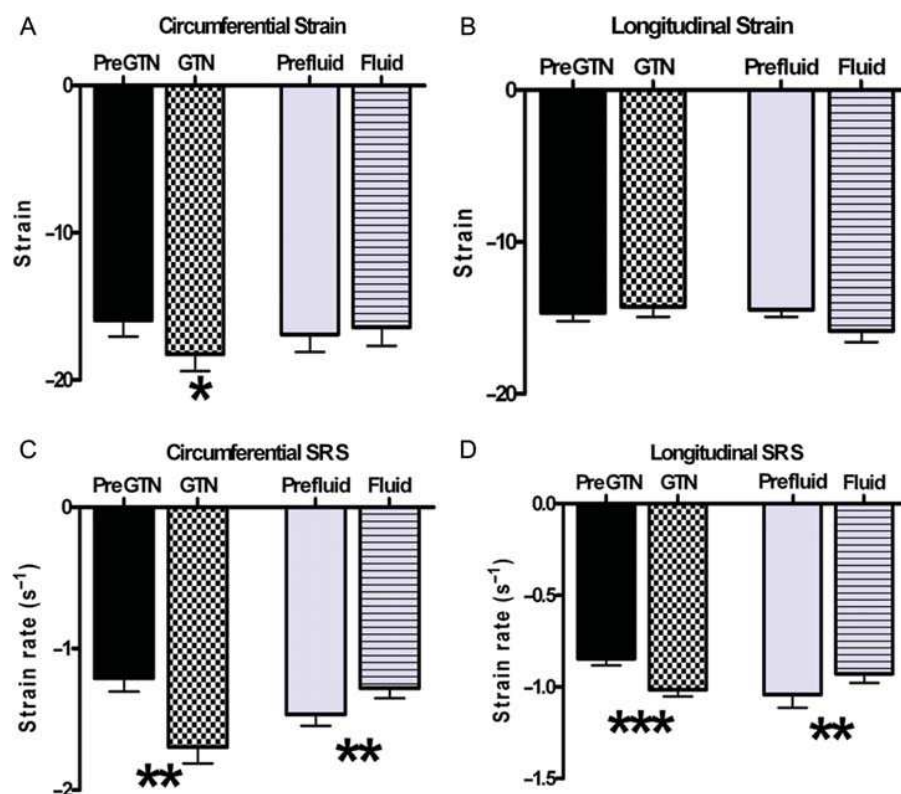


Figure 6 : Effets sur le Strain et le Strain rate circonférentiel et longitudinal d'une administration de trinitrine et d'un remplissage vasculaire chez 18 sujets sains [49].

D'autres auteurs ont également montré dans des études expérimentales effectuées chez la souris sous anesthésie générale [50] que lors de modifications rapides des conditions de charge, le Strain radial et circonférentiel ne sont pas de bons marqueurs de la contractilité myocardique ; dans ce modèle, le Strain rate serait moins influencé par les conditions de charge et la structure ventriculaire que le Strain. En revanche dans un modèle murin de cardiopathie chronique mimant une sténose aortique chronique par ligature partielle de l'aorte ascendante [51], le Strain et le Strain rate circonférentiel sont liés à la fonction contractile myocardique.

A l'heure actuelle, les données concernant l'évaluation de la fonction myocardique intrinsèque via les paramètres du Strain restent contradictoires. Le Strain longitudinal semble être cependant le meilleur indice dans ce contexte. Il existe très peu d'éléments dans la littérature à propos de modèles expérimentaux ou chez les patients sous anesthésie générale. Dans ce contexte de modifications des conditions de charge liées à la ventilation mécanique, de modification de

fonctionnement du système sympathique et para-sympathique lié aux hypnotiques, l'évaluation de la fonction myocardique intrinsèque est très complexe et les paramètres du Strain pourraient permettre cette évaluation chez le patient sous anesthésie générale et ventilation mécanique.

5. Fonction myocardique en Anesthésie-Réanimation

a. Atteinte myocardique au cours des pathologies de réanimation

L'évaluation de la fonction contractile du VG est une préoccupation quotidienne en réanimation. En effet, plus d'un tiers des patients sont admis en réanimation pour un motif cardio-circulatoire [52]. L'identification du type de défaillance cardio-circulatoire est évidemment primordiale [53], à visée diagnostique mais aussi pour guider la thérapeutique. Les causes de choc peuvent par ailleurs être intriquées et la réalisation d'une échographie systématisée permet d'améliorer la sensibilité diagnostique au cours de l'accueil d'un patient en choc [54]. Il peut exister une défaillance systolique du VG dans les suites d'un sepsis dont la physiopathologie est mal expliquée [55-58] qui peut être visible chez plus de 30% des patients [44], mais également une atteinte de la fonction diastolique [59] qui semble être de moins bon pronostic. Au décours de la phase aiguë et de l'admission du patient, l'évaluation de la fonction cardiaque est également importante car il existe une atteinte de la fonction myocardique au cours du sevrage de la ventilation mécanique [60]. L'évaluation de la fonction systolo-diastolique à cette étape du séjour du patient semble également pertinente pour améliorer le sevrage de la ventilation mécanique [61, 62] et diminuer la morbidité du patient [63]. Enfin, certaines données suggèrent que l'élévation des biomarqueurs cardiaques en réanimation chez des patients non-cardiaques est associée à un moins bon pronostic [64].

Outre les cardiopathies septiques, des cas cliniques de cardiopathies de stress ont été décrits dans de multiples situations au bloc opératoire : après une induction d'anesthésie générale, une anesthésie loco-régionale [65], après extubation en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) [66], en chirurgie cardiaque, en chirurgie ophtalmologique...[67, 68]. Cette cardiopathie est généralement de bon pronostic, mais les formes dramatiques existent (choc cardiogénique réfractaire, thrombus intra-VG. décès du patient) [69]. Ce type de cardiopathie est généralement fréquent aux décours des lésions cérébrales aiguës (cf. paragraphe 5.c).

b. Dysfonction myocardique en anesthésie

L'évaluation de la fonction cardiaque en péri-opératoire est également primordiale. Une atteinte de la fonction systolo-diastolique est également associée dans ce contexte à un moins bon devenir des patients [70, 71]. Une élévation péri-opératoire de la Troponine est associée à une augmentation de la morbidité cardio-vasculaire majeure en chirurgie non-cardiaque [72] et de la mortalité à J30 en post-opératoire [73]. Au bloc opératoire, l'optimisation hémodynamique permet d'améliorer le devenir des patients [74] et l'appréciation de la fonction VG est par conséquent primordiale. Enfin, de nombreux cas cliniques ont rapporté depuis des cas de cardiomyopathies de stress, dans tous les types d'actes chirurgicaux et tous les types d'anesthésie [65] même au décours de l'intubation ou de l'extubation [66].

L'évaluation de la fonction cardiaque en péri-opératoire est donc un enjeu majeur pour le patient et est une problématique de santé publique au regard du nombre de patients concernés. Dans une étude observationnelle internationale récente [73] réalisée chez 24222 patients opérés d'une chirurgie non-cardiaque, 49,8% des patients souffraient d'une hypertension artérielle essentielle. 20,6% des patients souffraient de diabète et 12,9% étaient atteints d'une cardiomyopathie ischémique. Avec un nombre estimé à plus de 234 millions de gestes chirurgicaux ou interventionnels réalisés sous anesthésie générale par an dans le monde [75], l'amélioration de la morbi-mortalité cardio-vasculaire péri-opératoire est donc un enjeu majeur de santé publique.

c. Physiopathologie de l'atteinte cœur-cerveau

Plusieurs éléments de la littérature ont montré une collaboration étroite entre le cerveau et le système cardio-vasculaire. Récemment, un réseau cérébral liant une partie de l'insula, le gyrus cingulaire et les amygdales cérébrales a été identifié pour jouer un rôle primordial sur le système cardio-vasculaire [76]. Il existe même une latéralisation cérébrale avec un effet sympathique de la région insulaire droite et parasympathique de la région insulaire gauche [76-78]. Ces avancées récentes soulignent l'interaction étroite entre le cerveau et le système cardio-vasculaire.

Au cours d'une situation pathologique cérébrale, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'atteinte cardiaque qui en découle [79]: spasmes coronaires multi-étagés, dysfonctions micro-vasculaires, infarctus du myocarde incomplet avec lyse spontanée du thrombus intra-coronaire, « tempête » catécholaminergique. Cette dernière hypothèse semble néanmoins la plus plausible [80] (Figure 7).

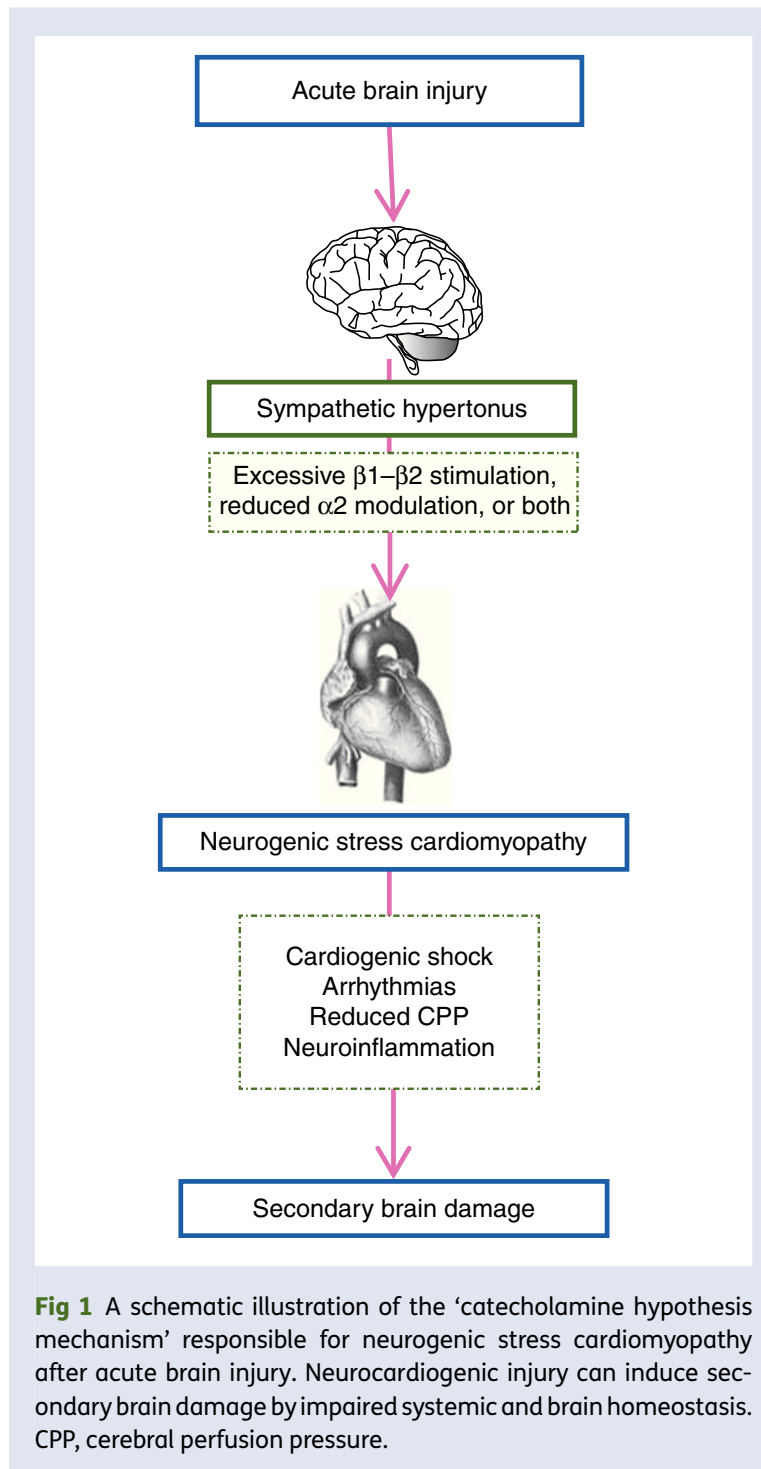


Figure 7 : Schéma de l’hypothèse du stress catécholaminergique dans la genèse des cardiopathies de stress au décours d’une atteinte cérébrale aiguë [79].

A la suite d'une HSA chez l'homme, l'élévation de la pression intra-crânienne conduit à un triplement de la noradrénaline circulante dans les 48 premières heures, qui peut persister jusqu'à une semaine [81]. Dans un modèle expérimental d'HSA chez le chien, le taux de catécholamines est multiplié entre 15 et 45 dans les 5 minutes suivant le début de l'HSA [82]. Chez l'homme, l'augmentation majeure et persistante du taux de catécholamines circulantes a aussi été mise en évidence [83]. Les études histologiques effectuées montrent des lésions spécifiques avec des myocytes nécrotiques avec une aspect d'hyper-contraction, sans liens avec un territoire coronaire [84].

Au niveau cardiaque, cette hyperactivation du système sympathique conduit à une inactivation des récepteurs β_2 -adrénergiques plus sensibles aux catécholamines que les récepteurs β_1 -adrénergiques, constituant un mécanisme d'adaptation au stress catécholaminergique [80]. Cela se traduit cliniquement par un défaut d'inotropisme dans les territoires contenant les récepteurs β_2 -adrénergiques. Compte-tenu de la répartition habituellement retrouvée des récepteurs β adrénergiques au niveau du VG, cela conduit à une inactivation de l'apex et à une hyper-contraction de la base (Figure 8).

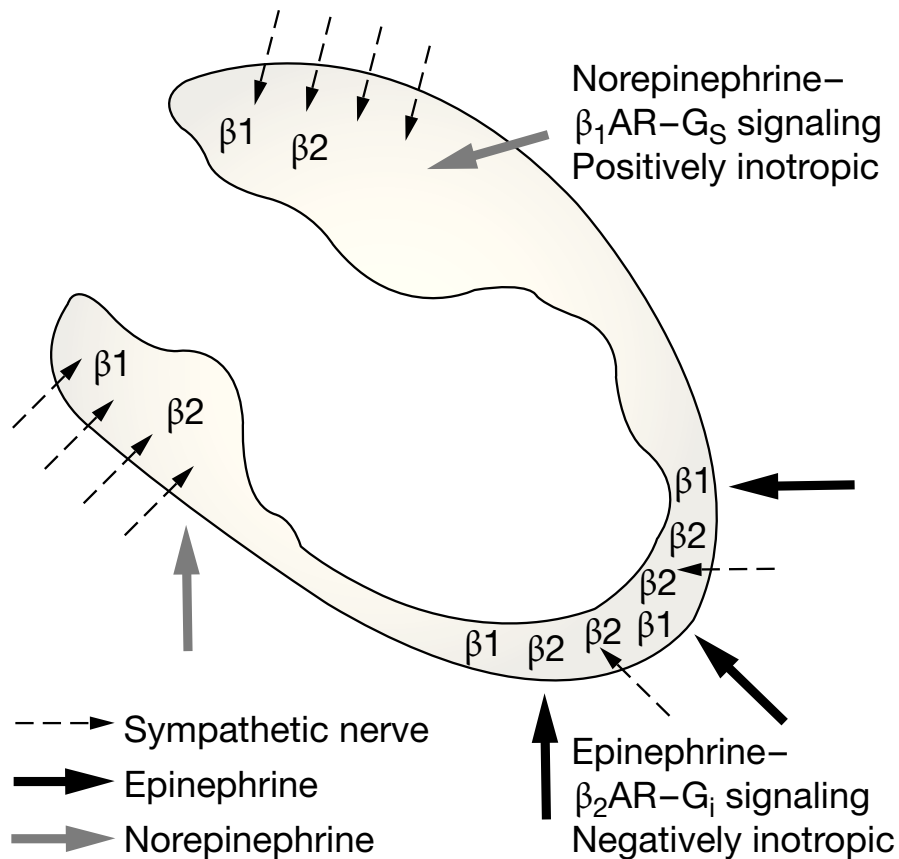


Figure 3 Schematic representation of the regional differences in response to high catecholamine levels, explaining stress cardiomyopathy.

Figure 8 : Représentation schématique des récepteurs β -adrénergiques au niveau cardiaque [80].

La répartition des récepteurs β -adrénergiques étant soumise à un certain polymorphisme [80], cela pourrait expliquer la multiplicité des anomalies échographiques constatées, allant du traditionnel Tako-Tsubo jusqu'à sa forme inversée [85, 86].

Il existe donc une relation étroite entre atteinte neurologique aiguë et troubles cardio-vasculaires et dont les conséquences ne sont pas négligeables.

d. Pronostic de l'atteinte cardiaque après une HSA

Les Hémorragies sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme (HSA) touchent des patients jeunes généralement en bonne santé, et sont une source majeure de mortalité et de handicap lourd dans les pays occidentaux [87]. Les HSA peuvent être un véritable problème de santé publique dans certains pays comme le Japon, où l'incidence de cette pathologie dépasse les 20/100000 habitants [88].

Au cours de l'HSA, il existe une atteinte systémique (métabolique, respiratoire...) [89] et notamment myocardique, dont le mécanisme n'est clairement pas ischémique [84]. Cette atteinte peut aller jusqu'à l'arrêt cardio-circulatoire et être une source importante de mortalité à la phase aiguë [90]. L'atteinte myocardique peut être traduite par une élévation des biomarqueurs cardiaques (Troponine, BNP) [91, 92], des troubles ECG [93, 94] ou une dysfonction systolique VG de type cardiomyopathie de stress [95] pouvant évoluer jusqu'au choc cardiogénique réfractaire [96]. La fréquence de l'atteinte cardiaque est variable selon le dépistage effectué ; dans une étude monocentrique 68% des patients avaient une élévation de la Troponine à l'admission [91]. Dans une étude multi-centrique récente, 20% de patients présentent des anomalies de la fonction contractile évaluée en échocardiographie à l'aide du Regional Wall Motion Abnormality score [97].

Quelle que soit la méthode d'évaluation de l'atteinte cardiaque au cours des HSA, il existe une association entre celle-ci et le mauvais devenir du patient [91, 97, 98]. A l'heure actuelle il est difficile de savoir si l'atteinte cardiaque est un simple marqueur de la gravité neurologique ou si l'atteinte cardiaque peut induire une majoration des lésions neurologiques et aggraver le devenir. Dans un travail expérimental chez des patients atteints d'HSA [99], les auteurs ont comparé les effets de la dobutamine, la noradrénaline et l'hypervolémie sur le débit sanguin cérébral évalué par scanner de perfusion. L'hypervolémie n'avait aucun effet sur le débit sanguin cérébral, alors que la dobutamine et la noradrénaline entraînaient une augmentation significative de celui-ci, plus important avec la dobutamine. Les auteurs avancent que l'augmentation du débit cardiaque par la dobutamine permet d'améliorer le débit sanguin cérébral du fait d'une perte de l'auto-régulation du débit sanguin cérébral au cours de l'HSA. Dans une étude monocentrique randomisée contrôlée [100], notre groupe a évalué l'effet de l'administration systématique de dobutamine par rapport à celui de la noradrénaline dans le cadre de la prévention du vasospasme (article en Annexes). Il n'existait pas d'effet sur l'apparition du vasospasme ; cependant il existait une diminution de moitié

de la durée de ventilation mécanique dans le bras de patients traités avec la dobutamine. A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves que la prise en charge de l'atteinte cardiaque permettrait d'améliorer le devenir des patients. Cependant la prise en charge des agressions cérébrales secondaires dans les suites d'une atteinte neurologique aiguë permet d'améliorer le devenir [101]. A cet effet, plusieurs données rétrospectives épidémiologiques suggèrent une amélioration du devenir chez les patients sous bêta-bloquants au long cours victimes de traumatisme crânien par rapport aux patients ne prenant pas de bêta-bloquants [102]. Le dépistage à la phase précoce de troubles cardio-vasculaires à la phase aiguë du traumatisme crânien, pourrait permettre de guider l'administration de bêta-bloquants. Enfin, à long terme, les patients survivants d'une HSA présentent une fréquence de troubles cardio-vasculaires et une mortalité liée aux pathologies vasculaires accrues par rapport à la population générale [103].

L'ensemble de ces données suggèrent que l'atteinte cardiaque et cardio-vasculaire doit être impérativement dépistée dans ce contexte [79] et sa prise en charge pourrait améliorer le devenir des patients victimes d'HSA, dont le pronostic ne s'est pas amélioré depuis plus de 20 ans [87].

e. Complexité de l'évaluation de la fonction systolique chez le patient sous ventilation mécanique invasive

L'évaluation de la fonction cardiaque est particulièrement délicate chez le patient sous anesthésie générale et ventilation mécanique invasive, que ce soit au bloc opératoire ou en réanimation. En effet, les médicaments utilisés au cours de l'anesthésie générale ont des effets sympatholytiques importants [104] et la ventilation mécanique influence les conditions de charge du myocarde [105]. Il a été communément admis que l'administration d'une pression télé-expiratoire positive (PEEP) diminuait le débit cardiaque du fait d'une augmentation de la pression intra-auriculaire droite, qui par conséquent diminuerait le retour veineux [106, 107]. La situation est en réalité plus complexe. Des modèles expérimentaux [108, 109] et des travaux chez l'homme [110] ont confirmé que la PEEP diminue le débit cardiaque, mais qu'il existe une augmentation conjointe de la pression auriculaire droite et de la pression moyenne veineuse. Le gradient de pression veineux demeure ainsi constant via une augmentation du tonus sympathique [108] et de la redistribution du volume sanguin veineux contenu dans le système capacitif vers le système vasculaire efficace [109]. Par ailleurs les effets de la PEEP sont susceptibles d'être différents dans le contexte d'une

hypovolémie : l'augmentation de la pression veineuse moyenne est susceptible d'être diminuée, voire nulle [105]. La ventilation en pression positive conduit à une diminution de la post-charge VG, au moment de l'insufflation [111, 112]. Cette diminution de la post-charge VG pourrait avoir des effets bénéfiques chez les patients avec une altération de la fonction ventriculaire [113]. Cependant l'augmentation de la pression intra-thoracique, à l'état stable, ne semble pas modifier la contractilité myocardique [105]. Enfin, la ventilation mécanique à pression positive possède des effets propres sur le ventricule droit en augmentant la post-charge de celui-ci et en diminuant son apport en oxygène [105, 113]. Ces phénomènes influent cycliquement sur les propriétés systolo-diastoliques du ventricule droit. Du fait de l'interdépendance entre les 2 ventricules [105, 114], ces phénomènes influent également sur les capacités systolo-diastoliques du VG.

L'évaluation de la fonction contractile du VG chez le patient sous ventilation mécanique invasive est par conséquent extrêmement complexe. Un outil permettant d'approcher la fonction contractile intrinsèque du myocarde qui dépendrait moins des conditions de charge tel que le Strain, serait par conséquent tout à fait pertinent en Anesthésie-Réanimation.

f. Effets circulatoires du lever de jambe passif

Chez les patients en situation d'insuffisance circulatoire périphérique, le lever de jambe passif est un test qui a été proposé afin de dépister les patients pré-charges dépendants [115]. Dès lors que la fonction cardiaque est préservée, le volume d'éjection systolique est augmenté, via une amélioration du retour veineux [116]. Dans les situations d'état de choc au bloc opératoire ou en réanimation, l'épreuve de lever de jambe passif permet ainsi de dépister les patients répondeurs à une expansion volumique des patients non-répondeurs [117]. L'effet maximal du lever de jambe passif est visible à une minute [118] et a été évalué avec des techniques de monitoring continu du débit cardiaque [119] et discontinu par échographie cardiaque [120]. Les effets du lever de jambe passif ont été étudiés chez les patients en insuffisance circulatoire aiguë en ventilation spontanée et sous ventilation mécanique [117, 121]. Chez les patients en ventilation spontanée atteints d'une coronaropathie, le lever de jambe passif permet d'améliorer les indices échographiques de performance myocardique (fraction de raccourcissement, temps au pic d'ITV sous-aortique) via une amélioration des paramètres dépendants de la pré-charge [122]. Cette augmentation de la

fonction contractile pourrait être liée à une amélioration de la contraction des fibres circonférentielles chez les patients avec une atteinte minimale de la fonction contractile VG [123]. Au contraire, chez les patients avec une atteinte ventriculaire gauche plus marquée, il existe une majoration du volume télé-diastolique accompagnée d'une diminution du raccourcissement des fibres circonférentielles, de la cinétique segmentaire et par conséquent de la FEVG [123]. Le lever de jambe passif permettrait par conséquent de tester une amélioration des performances myocardiques chez les patients indemnes de cardiopathies, en augmentant la pré-charge.

6. Conclusion

L'analyse des mouvements de déformation du myocarde par le speckle-tracking est une technologie validée, basé sur un substratum anatomique et physiologique forts. A l'heure actuelle, cette technique a clairement montré son intérêt en cardiologie pour apprécier des altérations infra-cliniques de la fonction contractile. Le paramètre le plus étudié, le Strain Longitudinal, permet une quantification globale et régionale de la fonction régionale VG et est un marqueur pronostic fort du devenir du patient porteur d'une pathologie cardiaque. Il possède également une variabilité inter et intra-observateur tout à fait acceptable. Plusieurs données suggèrent que la fonction systolique longitudinale globale est moins sensible aux variations des conditions de charge que la FEVG évaluée par échographie bi-dimensionnelle.

L'analyse de la fonction systolique VG par cette technologie semble donc hautement pertinente chez le patient neuro-lésé. Le but de ce travail était de confirmer les intérêts potentiels du Strain dans une situation physiopathologique particulière : la lésion cérébrale aiguë.

Objectifs

L'atteinte de la fonction systolique ventriculaire gauche est authentifiée dans de nombreuses pathologies nécessitant une hospitalisation en réanimation et plus spécifiquement chez les patients atteints de pathologies cérébrales aiguës. Cette atteinte de la fonction systolique ventriculaire gauche est associée à un moins bon devenir des patients [97]. L'échographie cardiaque utilisant la technique d'imagerie par speckle-tracking permet de détecter des altérations précoces de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche et dont la valeur pronostique est excellente dans la prédiction d'évènements cardio-vasculaires majeurs en cardiologie. Cette technologie permet également d'effectuer une quantification de la fonction systolique longitudinale régionale du ventricule gauche.

La première hypothèse de ce travail est que l'échographie par speckle-tracking, permet de détecter précocement des cardiopathies de stress chez les patients neurolésés. Pour cela, nous avons évalué les altérations de fonction systolique longitudinale au cours des HSA et des TC.

La deuxième hypothèse est que l'évaluation de la fonction myocardique chez le patient sous VM invasive est difficile à évaluer compte-tenu des modifications dans les conditions de charge du cœur. Pour cette deuxième hypothèse, nous avons testé l'effet des modifications des conditions de charge chez des patients au bloc opératoire sous ventilation mécanique invasive, sur la fonction longitudinale systolique VG évaluée par speckle-tracking.

- 1) Objectif 1. Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche par speckle-tracking en échocardiographie trans-thoracique chez les patients victimes d'HSA grave par rupture d'anévrisme. (Manuscrit 1 – *Intensive Care Medicine* 2016)
- 2) Objectif 2. Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche par speckle-tracking en échocardiographie trans-thoracique chez les patients victimes de TC modéré à sévère. (Manuscrit 2 – *soumission à Intensive Care Medicine*).

- 3) Objectif 3. Evaluer les modifications de la fonction systolique ventriculaire gauche par speckle-tracking en échocardiographie trans-thoracique chez les patients sous anesthésie-générale et ventilation mécanique invasive au bloc opératoire. (Manuscrit 3 – *en cours de rédaction*).

Objectif 1. Evaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche par speckle-tracking en échocardiographie trans-thoracique chez les patients victimes d'HSA grave par rupture d'anévrisme. Etude monocentrique observationnelle.

R. Cinotti, N. Piriou, Y. Launey, T. Le Tourneau, M. Lamer, A. Delater, JN. Trochu, L. Brisard, K. Lakhal, R. Bourcier, H. Desal, P. Seguin, Y. Malledant, Y. Blanloeil, F. Feuillet, K. Asehnoune, B. Rozec. Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive Care Medicine*. 2016 42(2). 173–182. <http://doi.org/10.1007/s00134-015-4106-5>

Manuscrit en annexes

Rationnel.

L'altération de la fonction systolique myocardique est fréquente au cours des HSA. Elle est responsable du décès du patient en pré-hospitalier [90] ; elle peut survenir au cours de la phase précoce et évoluer jusqu'au choc cardiogénique réfractaire et nécessiter un ballon de contre-pulsion intra-aortique [96]. Enfin, une atteinte de la fonction systolique segmentaire ou globale est observée en échographie bidimensionnelle par analyse du RWMA jusqu'à 20% des patients [97]. L'atteinte myocardique évaluée par échographie [97], biomarqueurs cardiaques (Troponine I [91], ProBNP [124]) ou ECG [98] est associée à un moins bon devenir et est par conséquent une problématique majeure dans cette pathologie.

Nous avons évalué la fonction systolique ventriculaire gauche par speckle-tracking en ETT, à la phase aiguë de patients victimes d'HSA graves. Compte-tenu de l'absence de données dans la littérature, nous avons décidé d'inclure les patients les plus graves afin de tenter de dépister des altérations potentielles du SLG.

Objectifs.

- 1) Dépister des anomalies potentielles de la fonction systolique longitudinale globale par speckle-tracking en évaluant le SLG lors de l'admission
- 2) Confirmer que ces anomalies potentielles sont compatibles avec une cardiopathie de stress
- 3) Comparer les anomalies potentielles du SLG et la FEVG par échocardiographie bidimensionnelle conventionnelle
- 4) Effectuer une cartographie segmentaire de l'atteinte systolique ventriculaire gauche
- 5) Comparer les anomalies potentielles du SLG à une cohorte de sujets contrôles
- 6) Evaluer la variabilité inter et intra-opérateur du SLG en réanimation
- 7) Evaluer la faisabilité de l'ETT par speckle-tracking en réanimation chez les patients sous ventilation mécanique invasive

Méthodes.

Nous avons effectué une étude observationnelle approuvée par le comité d'éthique du CHU de Rennes (avis n°12-44), en incluant des patients atteints d'HSA grave avec un stade de WFNS III-IV-V (score WFNS en Annexes) dans une réanimation chirurgicale polyvalente. Nous avons effectué une ETT dans les 24 premières de l'hospitalisation en réanimation, puis à J3 et à J7 de l'hospitalisation. Nous avons réalisé un ECG et effectué un dosage de Troponine ultra-sensible (Troponine hs) et de NT-ProBNP à l'admission des patients. Les patients avec un antécédent cardiaque majeur (infarctus du myocarde, chirurgie cardiaque, cardiomyopathie connue), victime d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sans anévrysme authentifié, victimes d'une rupture d'un anévrysme mycotique, ou en état de mort encéphalique clinique à l'admission, n'étaient pas incluables dans l'étude.

Nous avons comparé les données du SLG chez nos patients à une cohorte de sujets contrôles. Nous avons apparié 2 patients victimes d'une HSA pour un sujet contrôle, en termes d'âge, de sexe et d'hypertension artérielle essentielle. Les sujets contrôles étaient inclus dans une cohorte de dépistage de formes familiales de pathologies valvulaires mitrales (PHRC-I RC12-0143). Les sujets contrôles étaient en bonne santé, en ventilation spontanée et ne présentaient pas de pathologie valvulaire au moment de leur échographie. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Prism

5, Graphpad®, Californie, Etats-Unis d'Amérique). Les données catégorielles sont exprimées en N(%) ont été comparées par test du Chi². Les données continues sont exprimées en moyenne ($\pm$ déviatiion standard) ou médiane (interquartiles) et analysées par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney. L'évolution du Strain a été analysée par une ANOVA à mesures répétées. Le test de Pearson a été utilisé pour les corrélations.

Les boucles d'échocardiographies ont été enregistrées à haute cadence d'image (>70 images par secondes) en 2, 3 et 4 cavités selon les recommandations en vigueur dans la littérature [20]. L'acquisition des coupes a été réalisée par un DES en cardiologie et un médecin Anesthésiste-Réanimateur titulaires d'un DIU/DU d'échocardiographie. L'analyse a été réalisée par un médecin cardiologue spécialisé dans l'analyse des boucles d'échographie en Speckle-Tracking qui n'était pas présent le jour des acquisitions, et à distance de la sortie des patients de réanimation afin de ne pas interférer avec la prise en charge. Les coupes ont été acquises sur un échographe Vivid S6®, General Electrics®, Boston, Massachussetts, Etats-Unis d'Amérique) et les analyses ont été effectuées sur le logiciel Echopac® (General Electrics®, Boston, Massachussetts, Etats-Unis d'Amérique).

Résultats.

- 1) Nous avons évalué 61 patients entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 décembre 2013 et 46 patients ont été inclus dans l'analyse. Il y avait 6 (16%) victimes d'HSA avec un score WFNS à III, 18 (39%) avec un score WFNS à IV, 22 (48%) avec un score WFNS à V. L'âge médian était à 55 (48-64) ans, il y avait 24 (52%) femmes et 13 (28%) patients avec une hypertension artérielle essentielle dans l'effectif. La FEVG de la cohorte était conservée à 65 (59-70)%. Le SLG de la cohorte était à -16,7(-18,3/-13,8)% à l'admission en réanimation. Les patients avec un score WFNS à V avaient un SLG significativement moins bon que les patients avec un score de WFNS à III-IV (respectivement -15,6(-16,9/-12,3)% et -17,8(-20,6/-15,8)%, $p=0,008$).

	Population générale	SLG ≤ -16%	SLG > -16%	<i>p</i>
	N=46	N=29 (63%)	N=17 (37%)	
Age	55 (48-64)	57 (50-64)	53 (42-66)	0,2
Sexe (Homme/Femme)	22 / 24	14 / 15	8 / 9	1
BMI	25 (23-29)	25 (22-29)	24 (23-30)	0,7
IGS II	42 (34-50)	42 (34-50)	47 (41-54)	0,08
Score SOFA	8 (6-9)	8 (5-9,5)	8 (7,5-9)	0,9
HTA	13	9	4	0,2
Score WFNS				0,1
III	6	5	1	
IV	18	13	5	
V	22	11	11	
Score de Fisher				0,4
II	1	0	1	
III	6	3	3	
IV	39	26	13	
Localisation anévrysmale				0,9
Artère cérébrale moyenne	9	5	4	
Artère carotide	11	7	4	
Artère communicante antérieure	11	8	3	
Traitements chroniques				1
Beta-bloquants	4	3	1	
Diurétiques	5	3	2	
Inhibiteurs Enzyme de Conversion	8	6	2	

Légende : Données démographiques d'une cohorte mono-centrique de patients atteints d'HSA grave WFNS III-IV-V.

- 2) Il existait une amélioration significative au cours du temps des anomalies du SLG entre J1 et J7 chez les patients avec une altération majeure du SLG ($>-16\%$)(Figure 9).

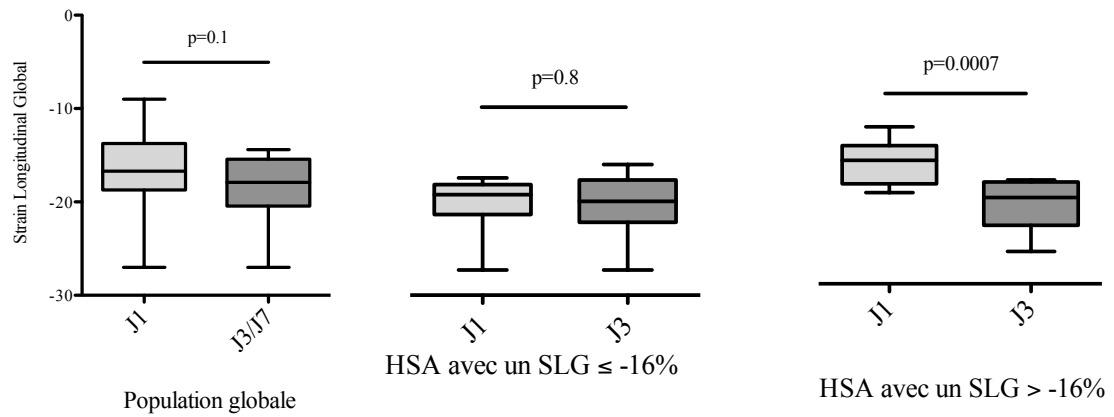


Figure 9 : Evolution du SLG dans la population globale d'HSA et dans les sous-groupes de patients avec et sans SLG altéré [125].

Il existait une élévation modérée des biomarqueurs et des anomalies électriques majeurs à l'ECG, significativement plus élevée dans le groupe de patients avec un SLG très altéré (> -16%) par rapport au groupe de patients avec un SLG conservé ($\leq$ -16%).

Paramètres cardio-vasculaires	Population générale	SLG $\leq$ -16%	SLG > -16%	<i>p</i>
	N = 46	N = 29 (63%)	N = 17 (37%)	
Fréquence cardiaque	77 (63-84)	75 (58-82)	79 (70-88)	0,08
Pression artérielle moyenne (mmHg)	80 (74-90)	78 (74-87)	87 (76-98)	0,09
Durée de Noradrénaline (jours)	4 (2-7)	4 (1,5-7)	5 (2-7)	0,4
Penthotal N(%)	21 (45)	11 (38)	10 (59)	0,2
Biomarqueurs				
Troponin-T Ultra-sensible ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	24 (11-143)	17,5 (8-117)	80 (19-324)	0,03
NT pro-BNP (pg.mL^{-1})	307 (182-940)	255 (161-722)	602 (270-1979)	0,06
Anomalies ECG N(%)	17 (37)	7 (24)	10 (59)	0,02

Légende : Données cardio-circulatoires et biomarqueurs cardiaques, d'une cohorte mono-centrique de patients atteints d'HSA grave WFNS III-IV-V.

Il existait une corrélation significative entre les altérations du SLG et le NT-ProBNP, mais pas entre la Troponine ultra-sensible et les altérations du SLG (Figure 10).

L'amélioration du SLG au cours du temps, accompagnée d'une élévation modérée des biomarqueurs cardiaques, est compatible avec une cardiopathie de stress.

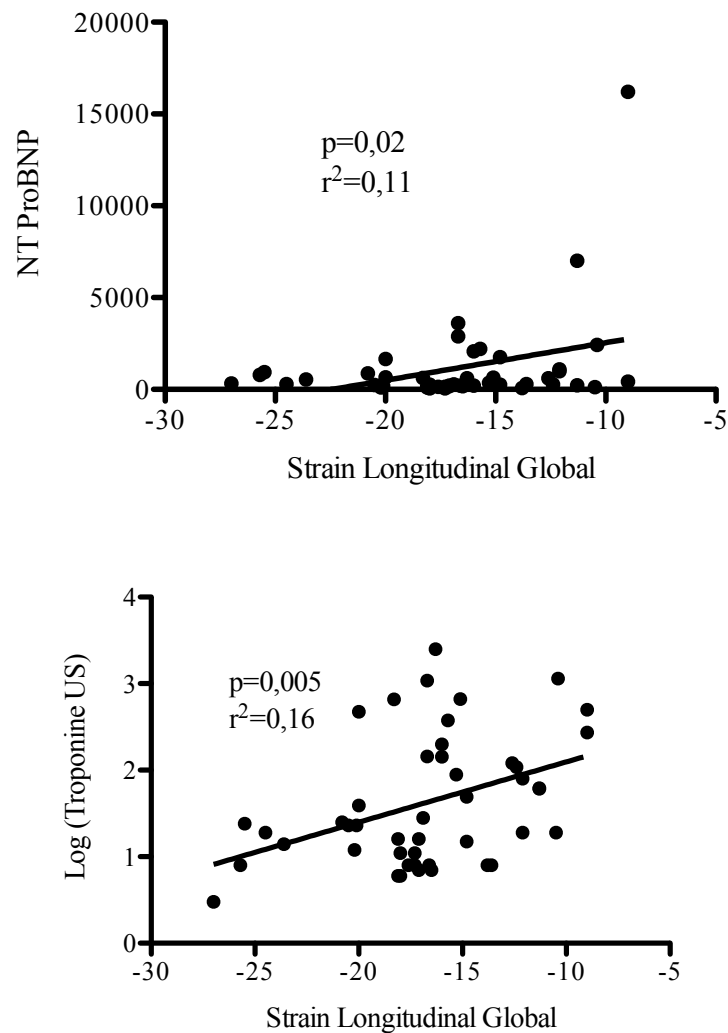


Figure 10 : Corrélation entre le SLG, la Troponine ultra-sensible et le NT-ProBNP au cours des HSA graves [125].

- 3) La FEVG évaluée par échocardiographie bidimensionnelle était conservée dans la population globale, mais était significativement plus faible dans le groupe de patients avec un SLG altéré (>-16%). La FEVG restait néanmoins conservée dans ce groupe.

Paramètres échographiques	Population générale N = 46	SLG ≤ -16% N = 29 (63%)	SLG > -16% N = 17 (37%)	<i>p</i>
LVEF (%)	65 (59-70)	68 (65-72)	58 (44-66)	0,0004
Strain Global Longitudinal (%)	-16,7 (-18,3/-13,8)	—	—	
Pic onde E mitrale (m.sec ⁻¹)	0,7 (0,6-0,8)	0,76 (0,68-0,88)	0,72 (0,53-0,78)	0,07
Pic onde A mitrale (m.sec ⁻¹)	0,6 (0,5-0,7)	0,62 (0,50-0,73)	0,57 (0,52-0,84)	0,9
Rapport E/A mitral	1,2 (0,9-1,4)	1,3 (0,9-1,5)	0,9 (0,8-1,2)	0,07
TAPSE (mm)	23 (20-27)	25 (21-28)	22 (16-25)	0,04
Doppler tissulaire au bord latéral de l'anneau mitral				
Onde S (m.sec ⁻¹)	0,09 (0,06-0,12)	0,1 (0,08-0,13)	0,06 (0,04-0,1)	0,007
Onde E' (m.sec ⁻¹)	0,10 (0,08-0,12)	0,11 (0,09-0,13)	0,09 (0,07-0,1)	0,02
Onde A' (m.sec ⁻¹)	0,10 (0,08-0,12)	0,11 (0,09-0,12)	0,08 (0,08-0,11)	0,09
Doppler tissulaire au bord septal de l'anneau mitral				
Onde S (m.sec ⁻¹)	0,08 (0,05-0,11)	0,08 (0,07-0,11)	0,05 (0,04-0,09)	0,01
Onde E' (m.sec ⁻¹)	0,08 (0,06-0,10)	0,09 (0,07-0,11)	0,06 (0,05-0,08)	0,003
Onde A' (m.sec ⁻¹)	0,1 (0,08-0,12)	0,1 (0,09-0,13)	0,08 (0,05-0,1)	0,01
Rapport E/E' au bord latéral	7 (5-9)	7 (5,6-8,5)	7,7 (5,1-11,5)	0,9
Rapport E/E' au bord septal	9 (7-11)	8,7 (6,8-11,4)	9,5 (8,8-11,1)	0,3

Légende : Données échographiques d'une cohorte mono-centrique de patients atteints d'HSA grave WFNS III-IV-V.

- 4) Il existait un gradient décroissant de SLG, traduisant une amélioration, entre les segments de la base et les segments de l'apex (Figure 11). Les segments de la base ont un SLG moins bons que ceux des segments médians et que les segments de l'apex. Ce gradient était également retrouvé chez les sujets contrôles et est compatible avec un aspect normal du Strain ventriculaire gauche (cf. point 5).

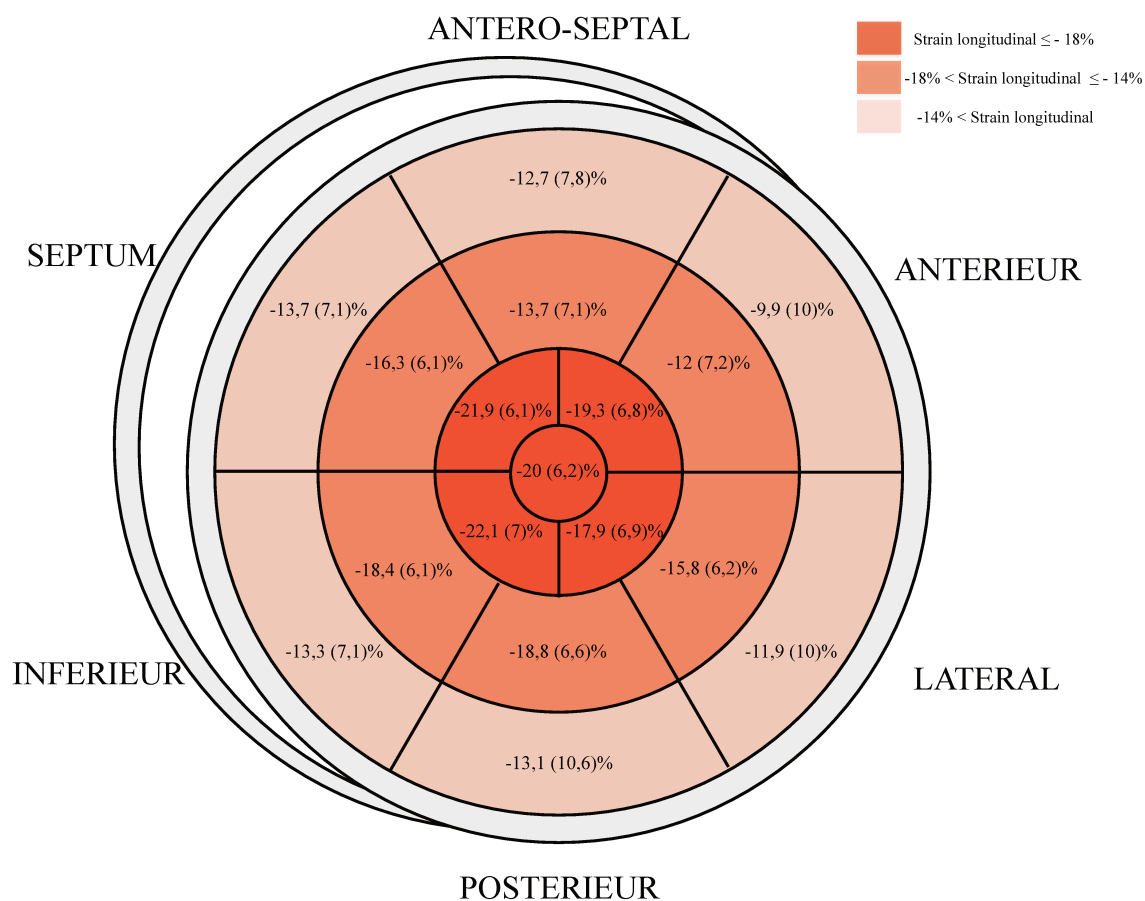


Figure 11 : Représentation segment par segment dite en œil de bœuf de la médiane de strain longitudinal dans une cohorte de 46 patients atteints d'HSA [125].

5) Vingt-six sujets ont constitué la cohorte contrôle (17 femmes et 9 hommes), avec un âge médian à 54 [42-63] ans. La FEVG du groupe contrôle était conservée 65 [58-70] %. Le SLG des patients victimes d'HSA était significativement moins bon que celui des sujets contrôles (Figure 12). Dans la population contrôle, il existait également un gradient décroissant significatif depuis les segments de la base jusqu'au segments apicaux dans la population contrôle.

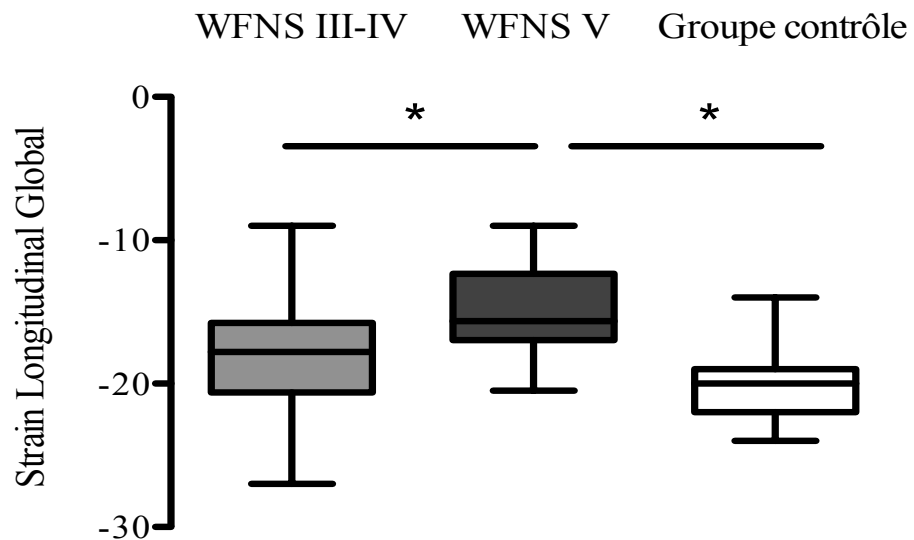


Figure 12 : Comparaison du SLG entre les patients d'atteints d'HSA avec un score WFNS de grade III-IV et de grade V ainsi que les sujets contrôles [125].

- 6) La variabilité inter-observateur était à 8% et la variabilité intra-observateur était à 3%
- 7) Sur les 53 patients pour lesquels des boucles d'échocardiographies étaient enregistrées. 7 (13%) patients n'ont pas eu d'analyse du SLG compte-tenu d'une échogénicité insuffisante, alors que l'expérimentateur était expert. Il existait une corrélation entre la FEVG et le SLG (Figure 13). Cette corrélation significative permettait de valider indirectement la qualité des mesures de SLG effectuées en réanimation.

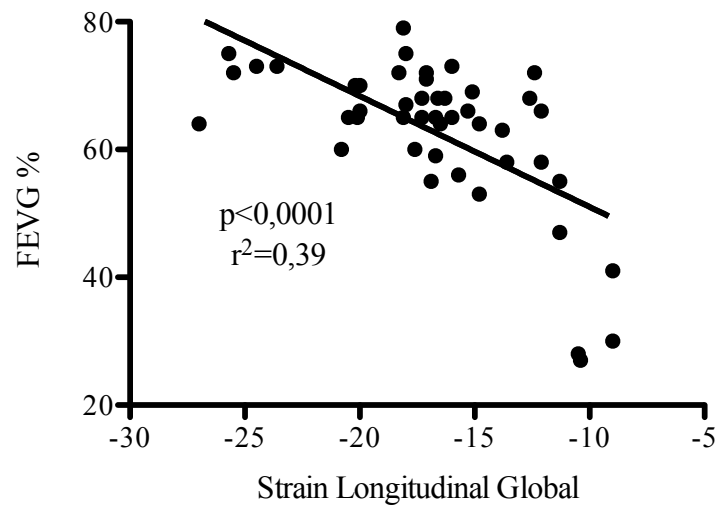


Figure 13 : Droite de corrélation entre la FEVG et le SLG chez les sujets victimes d'HSA [125].

Conclusion.

L'échocardiographie par speckle-tracking a mis en évidence une anomalie de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche chez 36% des patients victimes d'HSA grave. Cette dysfonction systolique est compatible avec une cardiopathie de stress, compte-tenu de l'élévation des enzymes myocardiques, des anomalies constatées et de l'amélioration du SLG au cours du temps.

Le SLG est significativement moins bon que dans une cohorte de sujets contrôles, mais la présence du gradient de SLG décroissant depuis les segments de la base jusqu'aux segments apicaux ne semble pas spécifique. Notre population de sujets contrôles est discutable, dans la mesure où les sujets sont en ventilation spontanée.

L'ETT permettant d'effectuer une analyse de fonction systolique longitudinale est faisable en réanimation, à condition d'avoir un expérimentateur expert, ce qui permet d'obtenir une variabilité inter et intra-observateur tout à fait acceptable. Il faut néanmoins considérer qu'un certain nombre de patients ne sont pas suffisamment échogènes pour réaliser une analyse du SLG de qualité.

Les anomalies du SLG ne sont pas en lien avec une altération cliniquement parlante de la fonction systolique, mais ce travail permet de confirmer la fréquence de l'atteinte cardiaque au cours d'une HSA. Le lien avec le devenir n'a pas été établi du fait du caractère monocentrique et de l'effectif modeste, car il s'agissait d'une étude pilote. Notre étude insiste sur la fréquence de cette dysfonction cardiaque qui devrait être considérée comme une agression cérébrale secondaire d'origine systémique au même titre que la natrémie ou la pression artérielle en oxygène. Même si à l'heure actuelle aucune prise en charge thérapeutique particulière ne peut être recommandée en cas d'anomalies du SLG, mais il est possible de réaliser des travaux de recherche clinique par utilisation de cardiotropes chez les patients victimes d'HSA avec ces anomalies [100, 126].

Objectif 2. Evaluation de la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking à la phase aiguë, chez les patients victimes de TC modéré à sévère. Etude monocentrique observationnelle.

R. Cinotti, T. Le Tourneau, M. Le Courtois du Manoir, A. Roquilly, M. Vourc'h, N. Grillot, K. Lakhal, B. Rozec, K. Asehnoune. Longitudinal systolic function evaluated by Speckle-tracking echography remains unaltered after moderate to severe traumatic brain injury. (*soumission à la revue Intensive Care Medicine*)

Rationnel.

Après l'évaluation du SLG chez les patients atteints d'HSA, nous avons souhaité évaluer le SLG chez les patients victimes de TC, afin d'évaluer les conséquences cardiaques d'une autre atteinte neurologique aiguë. En effet, l'altération aiguë de la fonction systolique au décours d'une atteinte cérébrale aiguë peut être secondaire à une décharge catécholergique [127] ou une hyper-tension intra-crânienne [80, 128]. Il existe pourtant peu de données dans la littérature chez le patient victime de TC. en dehors de la description de quelques cas cliniques [129]. Une des séries disponibles dans la littérature [130], met en évidence l'existence de troubles segmentaires, évalué par score de Regional Wall Motion Abnormalities (RWMA). Ce critère échocardiographique est néanmoins critiquable, compte-tenu d'une subjectivité importante et d'une forte variabilité inter et intra-observateur [41].

Nous avons mené une étude observationnelle monocentrique chez les patients victimes d'un TC modéré à sévère (score de Glasgow ≤ 12), en évaluant la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking en ETT, à la phase aiguë.

Objectifs.

- 1) Evaluer le SLG du VG par speckle-tracking à la phase aiguë du TC à l'admission
- 2) Confirmer si les anomalies potentiellement constatées sont compatibles avec une cardiopathie de stress à l'aide de biomarqueurs
- 3) Evaluer l'évolution du SLG au cours du temps
- 4) Comparer le SLG entre les patients les plus sévères (score de Glasgow 3-8) et les patients avec un TC modéré (score de Glasgow 9-12).
- 5) Evaluer si les anomalies potentielles du SLG ont un lien avec la mortalité en réanimation
- 6) Evaluer la faisabilité de l'analyse de fonction systolique longitudinale par un médecin non cardiologue

Méthodes.

Nous avons effectué une étude observationnelle approuvée par le Groupe Nantais d'éthique dans le Domaine de la Santé, en incluant des patients atteints d'un TC modéré à sévère ($GCS \leq 12$ à l'entrée en réanimation) dans une réanimation chirurgicale (score de Glasgow en Annexes). Nous avons effectué une ETT dans les 24 premières de l'hospitalisation en réanimation, puis à J3 et à J7 de l'hospitalisation. Nous avons réalisé un ECG et effectué un dosage de Troponine ultra-sensible (Troponine hs) à l'admission des patients. Les patients avec un antécédent cardiaque majeur (infarctus du myocarde, chirurgie cardiaque, cardiomyopathie connue), victime d'une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale authentifié, en état de mort encéphalique clinique à l'admission ou atteints d'un traumatisme thoracique associé (score AIS ≥ 3) n'étaient pas incluables dans l'étude (score AIS en Annexes).

Les boucles d'échocardiographie ont été enregistrées à haute cadence d'image (>70 images par secondes) en 2, 3 et 4 cavités selon les recommandations en vigueur dans la littérature [20]. L'acquisition et l'analyse des coupes ont été réalisées par un médecin Anesthésiste-Réanimateur. L'analyse des coupes a été réalisée à distance de la sortie des patients de réanimation afin de ne pas interférer avec la prise en charge. Les coupes ont été acquises sur un échographe Vivid S6® (General Electrics®, Boston, Massachussetts, Etats-Unis d'Amérique) et les analyses ont été

effectuées sur le logiciel Echopac® (General Electrics®, Boston, Massachussets, Etats-Unis d'Amérique). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Prism 5, Graphpad®, Californie. Etats-Unis d'Amérique). Les données nominales sont exprimées en N(%) ont été comparées par test du Chi2. Les données continues sont exprimées en moyenne ($\pm$ déviatiion standard) ou médiane (interquartiles) et analysées par le test t de Student ou Mann-Whitney le cas échéant. L'évolution du Strain a été analysée par une ANOVA à mesures répétées. Le test de corrélation de Pearson a été utilisé pour les corrélations.

Résultats.

- 1) Nous avons screené 241 patients entre le 1^{er} Mars 2014 et le 25 Août 2017 et inclus 113 patients (Figure 14). Treize patients ont été secondairement exclus compte-tenu d'une échogénicité insuffisante permettant une analyse du Strain. L'âge moyen était à 42 ($\pm$ 19) ans, il y avait 75 (75%) hommes pour 25 (25%) femmes. Quinze (15%) patients souffraient d'une hypertension artérielle essentielle. Le GCS médian à l'admission était à 7 [4-10]. Le SLG dans l'ensemble de la cohorte était à -20,3 ($\pm$ 3,6) % à l'admission. La FEVG était à 65,9 ($\pm$ 10,8) %. Neuf (9%) patients avaient un SLG altéré ($>$ -16%) à J1.

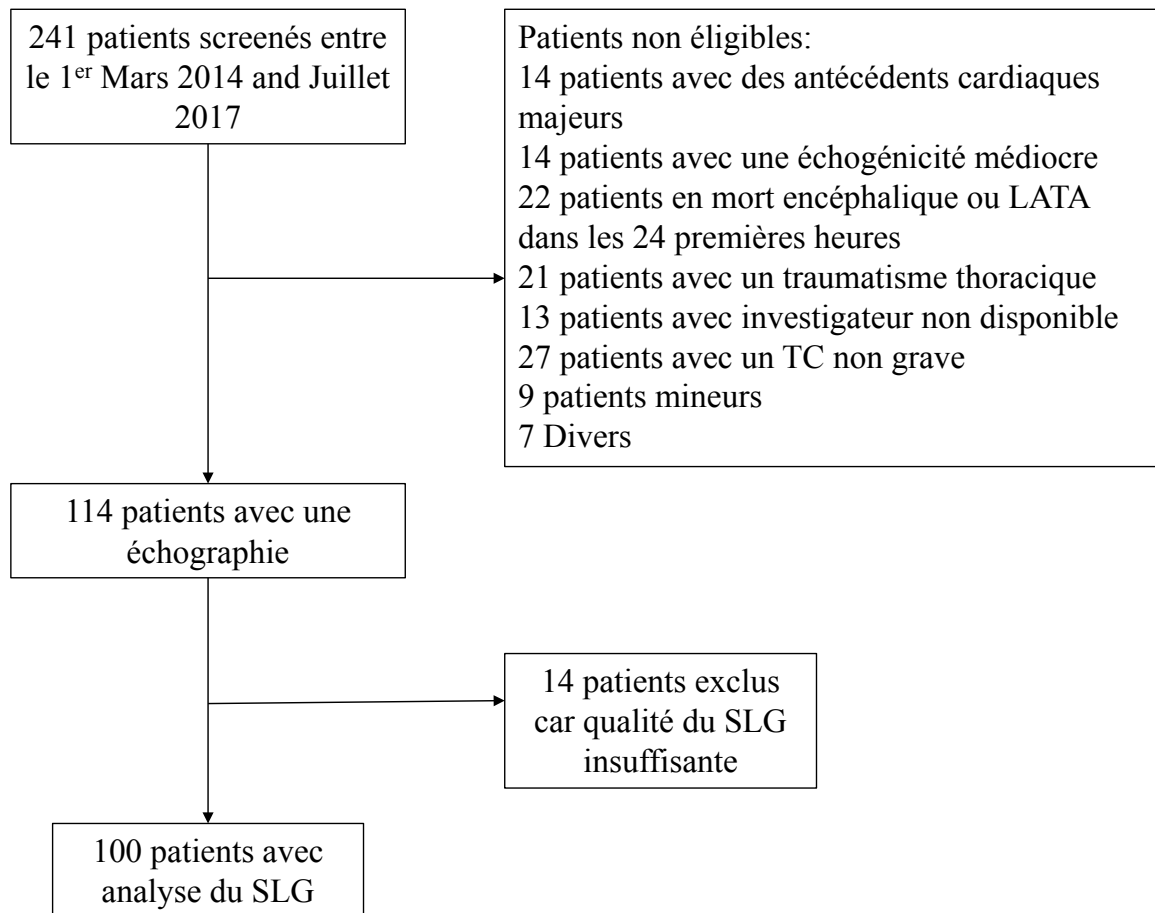


Figure 14 : Diagramme de flux de l'étude portant sur l'évaluation du SLG chez les patients victimes de TC avec un score de Glasgow ≤ 12 à l'admission.

- 2) La Troponine US à l'admission était à $58.8 (\pm 154) \mu\text{g.L}^{-1}$. Il n'existait pas de corrélation entre le SLG et la Troponine US à l'admission (Figure 15).

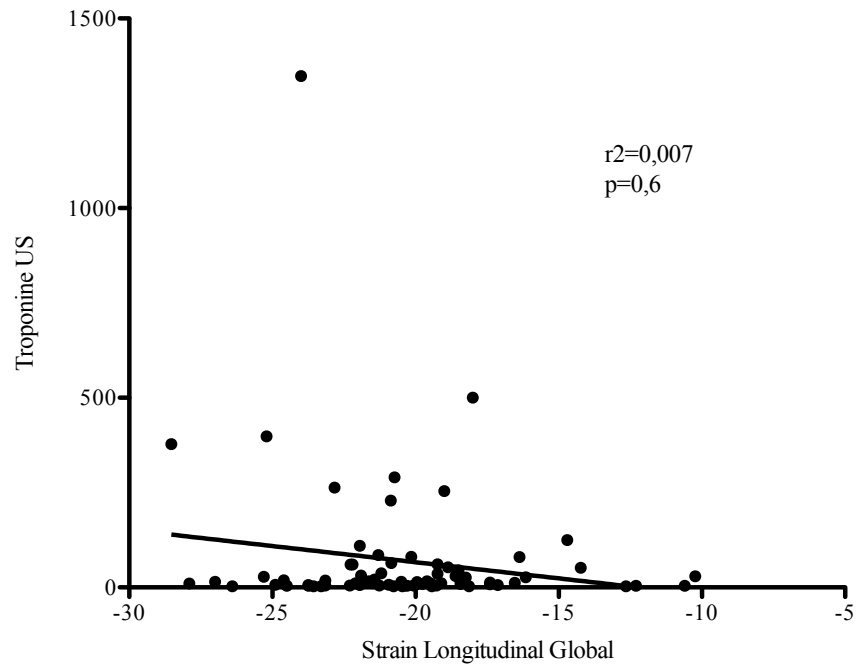


Figure 15 : Corrélation entre la Troponine Ultra-Sensible et le Strain Longitudinal Global à l'admission des patients traumatisés crâniens modérés à sévère.

3) Il existait une modification significative du SLG entre J1 et J3 (amélioration). Il n'existait pas de différence significative entre J1 et J7, ni entre J3 et J7 (Figure 16).

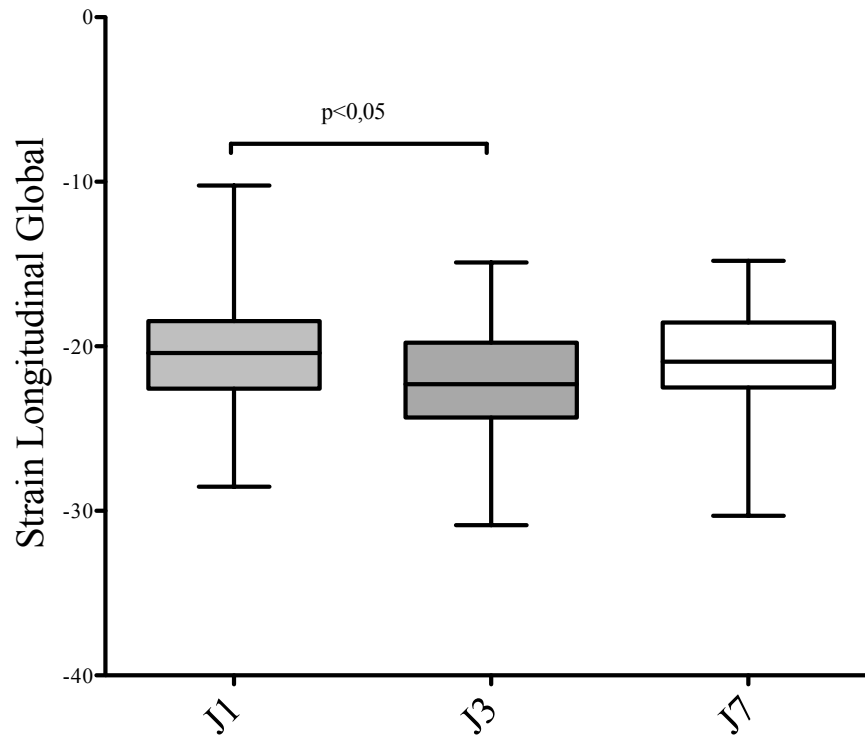


Figure 16 : Evolution au cours du temps du Strain Longitudinal Global des patients victimes de traumatisme crânien modéré à sévère. ANOVA avec test inter-groupe de Dunnett

- 4) Il n'existait pas de différences cardio-vasculaires ou échographiques entre patients avec TC sévère (score de Glasgow 3-8) et un TC modéré (score de Glasgow 9-12).

	TC sévère N=66	TC modéré N=34	<i>p</i>
Age	38,7 (±19)	50,9 (±18,7)	0,004
Sexe Hommes/Femmes	49(74)/17(26)	26(76)/8(24)	1
IMC	23,9 (±3,7)	25,3 (±4,6)	0,09
Score de Glasgow	5 (3-7)	11 (10-11)	—
SOFA	9 (8-10)	7 (6-8)	—
IGS II	43,6 (±5,4)	43,8 (±9,8)	0,3
Hb (g.dL ⁻¹)	10,6 (±1,9)	11,1 (±2,2)	0,3
Lactates (mmol.L ⁻¹)	2,2 (±1,2)	1,6 (±0,9)	0,03
pH	7,3 (±0,08)	7,36 (±0,06)	0,001
Troponine us (ng.L ⁻¹)	56 (±185)	51 (±94)	0,9
Hypertension	8 (12)	7 (20)	0,3 [†]
Diabète	5 (7)	4 (12)	0,4 [†]
Tabagisme actif	10 (15)	7 (20)	0,5 [†]
Consommation alcool	10 (13,8)	9 (28,1)	0,1
Beta-bloquants	5 (6,9)	3 (9,3)	—
Inhibiteurs calciques	6 (8,3)	2 (6,2)	—
ECG			0,5
Ondes T négatives	65 (98)	34 (100)	
ST plus	3 (4)	1 (3)	
Données cardio-vasculaires			
Fréquence cardiaque	77 (±18,9)	77 (±24,4)	0,9
PAM (mmHg)	80 (±11)	87 (±14)	0,008
Noradrénaline (µg.kg ⁻¹ .mn ⁻¹)	0,28 (±0,26)	0,21 (±0,26)	0,2
Penthotal	8 (12)	3 (9)	1 [†]
PIC (mmHg)	12 (±7,5)	15 (±8,4)	0,08
Echocardiographie			
FEVG	66,4 (±9,1)	65,5 (±14)	0,7
Strain Longitudinal Global	-20,5 (±3,3)	-19,8 (±4,1)	0,3
Débit cardiaque (L.mn ⁻¹)	4,4 (±1,4)	4,4 (±1,7)	0,9
E/A	1,6 (±0,7)	1,3 (±0,4)	0,03
E/E' latéral	6,7 (±2,4)	6,7 (±2,2)	0,9
E/E' septal	8,7 (±5,2)	8,9 (±3,1)	0,8
TAPSE (mm)	21,7 (±5,6)	21,2 (±7,8)	0,7

Tableau : Données démographiques, hémodynamiques et échocardiographiques des patients victimes d'un traumatisme crânien modéré à sévère. [†] Test exact de Fisher

- 5) Parmi les 8 patients avec un SLG très altéré ($>-16\%$), un patient est décédé en réanimation. Sur l'ensemble de la cohorte, 23 (25,5%) patients sont décédés. Il n'y avait pas de lien entre la mortalité et les altérations du SLG dans notre étude ($p=1$).
- 6) Quatorze (12,2%) patients ont été exclus dans un 2^{ème} temps, pour une échogénicité jugée insuffisante pour effectuer une analyse satisfaisante du SLG par speckle-tracking.

Conclusion.

L'analyse du SLG par un médecin non cardiologue semble tout à fait possible, avec un taux de patients non analysables superposable à celui observé chez un médecin expert. Néanmoins, une formation spécifique est indispensable, afin d'effectuer une analyse de qualité et ne pas tomber dans les pièges et écueils de la technique.

Chez les quelques patients victimes de TC et présentant des anomalies du SLG, nous n'avons pu établir de lien entre la topographie des atteintes cérébrales et ces anomalies. En effet nous ne bénéficions pas d'IRM cérébrale précoce et les atteintes cérébrales au TDM sont trop imparfaites pour permettre d'établir des liens précis.

Notre étude suggère fortement que, contrairement aux HSA, la cardiopathie de stress n'existe pas chez le patient victime de TC. Un dépistage systématique par biomarqueurs ou ETT ne semble pas indiqué.

Objectif 3. Evaluation de l'effet des modifications des conditions de charge ventriculaire gauche sur la fonction systolique longitudinale évaluée par speckle-tracking chez les patients sous anesthésie générale et ventilation mécanique invasive.

R. Cinotti, T. Le Tourneau, P. Rooze, P. Millour, N. Grillot, K. Asehnoune. Left Ventricular Global Longitudinal Strain is affected by loading conditions in patients undergoing invasive mechanical ventilation under general anaesthesia. (*Manuscrit en cours de rédaction*)

Rationnel

Chez le patient placé sous anesthésie générale et ventilation mécanique invasive et auquel les médicaments anesthésiques ou inotropes sont administrés, les conditions de charge du ventricule gauche sont en permanence modifiées. Les effets sur la fonction systolique sont par conséquent majeurs [131] et son évaluation peut devenir un défi pour le médecin anesthésiste-réanimateur. Plusieurs travaux suggèrent que l'évaluation de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche par speckle-tracking, est moins sensible aux variations des conditions de charge que la FEVG [45, 132, 133]. L'évaluation du SLG pourrait être un outil de choix en anesthésie-réanimation pour apprécier la fonction systolique au bloc opératoire ou en réanimation. Notre travail effectué chez des patients atteints d'HSA grave, mettait en évidence une différence significative du SLG entre les patients et une cohorte de sujets contrôles. Nous avons décidé de ne pas utiliser une autre population de réanimation, dans la mesure où beaucoup d'autres pathologies sont susceptibles de donner une altération de fonction systolique (sepsis [134], présence de médicaments dépresseurs myocardiques [135]...), et que chacune d'elle aurait été critiquable. La principale limite de notre population contrôle était l'absence de ventilation mécanique invasive. Nous avons par conséquent évalué les effets de la ventilation mécanique et la modification des conditions de charge sur la fonction systolique ventriculaire gauche, évaluée par des paramètres standards d'échocardiographie bidimensionnelle et par speckle-tracking.

Le but de ce 3^{ème} travail est d'apprécier les effets de la ventilation mécanique invasive et des modifications des conditions de charge sur le SLG. Les modifications des conditions de charges ont été testées par une épreuve de lever de jambe passif, permettant une amélioration de la pré-charge. Afin d'évaluer les effets du lever de jambe passif sur le SLG, nous avons également réalisé ce test chez des volontaires sains en ventilation spontanée, afin d'apprécier si les modifications constatées sont spécifiques sous AG.

Objectifs.

- 1) Evaluer les modifications de la FEVG, du SLG après l'induction de l'anesthésie générale (AG) et mise sous ventilation mécanique invasive.
- 2) Evaluation des modifications de la FEVG et du SLG après une épreuve de lever de jambe passif.
- 3) Evaluer les modifications de l'ITV sous-aortique, de fréquence cardiaque et de pression artérielle moyenne (PAM) au cours de l'AG chez des patients placés sous ventilation mécanique invasive. Evaluation des modifications induites par un lever de jambe passif, sur les mêmes paramètres.
- 4) Evaluer les modifications des paramètres de fonction diastolique (E/E' au bord latéral de l'anneau mitral), de fonction systolique ventriculaire droite et du pic de l'onde S au bord latéral de l'anneau mitral, chez des patients ventilés sous AG. Evaluation des modifications induites par un lever de jambe passif, sur les mêmes paramètres.
- 5) Nous avons comparé les effets de 2 protocoles d'AG différents (anesthésie intraveineuse par propofol ou par agents inhalés -sévoflurane-).
- 6) Evaluation des paramètres échographiques après le retour en ventilation spontanée en SSPI
- 7) Evaluation des modifications sur le SLG du lever de jambe passif chez une population contrôle de volontaires sains en ventilation spontanée

Méthodes.

Nous avons inclus les patients nécessitant une intervention chirurgicale avec AG et ventilation mécanique invasive, avec une classification de l'American Society of Anesthesiology (ASA) I-II, une absence de cardiopathie chronique majeure définie par la prise au long cours de traitements cardiotropes et une absence de symptomatologie cardio-vasculaire à l'effort (classe de la New York Heart Association à I), des patients âgés de 18 à 75 ans, une absence de signes de choc défini par une pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg avant l'induction anesthésique ou la mise en place d'agents vasopresseurs, une absence de situation potentiellement hémorragique pendant le bloc opératoire. Le comité d'éthique de la SRLF (CE 15-36) a été sollicité pour le protocole. Un consentement éclairé était recueilli auprès du patient avant la réalisation de l'AG.

Le patient bénéficiait d'une induction standardisée gérée par le médecin Anesthésiste-Réanimateur en charge du patient. Le patient recevait un bolus de sufentanil (0,2-0,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) puis une induction par propofol (3-5 mg.kg^{-1}) et administration de cisatracurium en bolus (0,5 mg.kg^{-1}). Au décours de l'intubation oro-trachéale, le patient recevait une AG par agent inhalé (Sévoflurane®, fraction expirée à 0,8-1,2%) ou par agent intraveineux (propofol, anesthésie à objectif de concentration à 4-6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). La ventilation mécanique était réglée en mode assisté contrôlé avec un volume courant à 6-8 mL.kg^{-1} de poids idéal théorique avec une PEEP ≥ 5 cm H₂O.

Une ETT était réalisée avant l'AG avec un enregistrement des coupes en 2, 3 et 4 cavités à haute cadence d'images (>70ips), selon une technique déjà décrite [20]. Une 2^{ème} ETT était réalisée 5 minutes après l'intubation oro-trachéale, à l'état stable. L'état stable était défini comme une variation < 10% de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique, pendant 2 minutes.

Toujours sous situation hémodynamique stable (variation < 10% de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique, pendant 2 minutes), nous avons effectué une épreuve de lever de jambe passive à l'aide d'un opérateur ensuite en effectuant une angulation des 2 membres inférieurs à 45° avec la table opératoire. Une 3^{ème} ETT était réalisée 1 à 2 minutes après le début du lever de jambe passif. Enfin une dernière ETT était réalisée en SSPI après l'extubation du patient, en l'absence de nausées-vomissements post-opératoires et sous couvert d'une analgésie satisfaisante du patient (échelle visuelle analogique < 4).

L'acquisition et l'analyse des coupes ont été réalisées par un médecin Anesthésiste-Réanimateur. L'analyse des coupes a été réalisée à distance de l'intervention chirurgicale. Les coupes ont été acquises sur un échographe Vivid S5® (General Electrics®, Boston, Massachusetts, Etats-Unis d'Amérique) et les analyses ont été effectuées sur le logiciel Echopac® (General Electrics®, Boston, Massachusetts, Etats-Unis d'Amérique). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Prism 5, Graphpad®, Californie, Etats-Unis d'Amérique). Les données nominales sont exprimées en N(%) ont été comparées par test du Chi². Les données continues sont exprimées en moyenne ($\pm$ déviatiion standard) ou médiane (interquartiles) et analysées par le test t de Student ou Mann-Whitney le cas échéant. L'évolution du Strain a été analysée par une ANOVA à mesures répétées, et test de comparaison inter-groupe de Dunnett. Le test de Pearson a été utilisé pour les corrélations.

Résultats

- 1) Nous avons inclus 28 patients mais nous avons retenu 22 patients dans l'analyse compte-tenu d'une échogénicité non optimale pour la réalisation d'une analyse par speckle-tracking pour les 4 ETT. Les patients avaient un âge médian à 30 [25-38] ans, il y avait 10 (58,8%) hommes, l'indice de masse corporelle médian était à 23,3 [22,2-25,9] kg.m⁻². La FEVG avant l'AG était normale 61 [57-63] % ainsi que le SLG -20,6 [-23,3/-19,3] %. Il n'y avait pas de modifications significatives de la FEVG après l'AG. Il existait une minime diminution significative du SLG au décours de l'AG à -18,3 [-19,9/-23,3] % (p<0,05) (Figure 17).

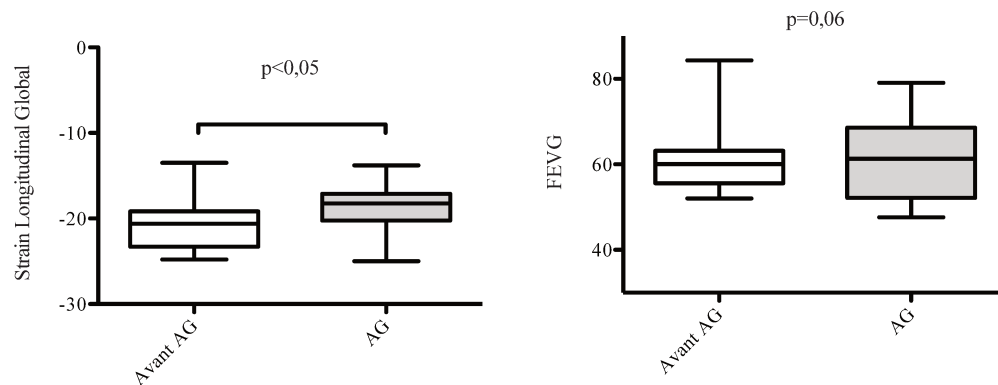


Figure 17 : Effets de la VM sur le SLG et la FEVG chez des patients ASA I-II placés. Analyse par ANOVA.

- 2) Au décours du lever de jambe passif, il existait une dégradation non significative au décours du lever de jambe passif avec un SLG à -17,5 [-19,3/-14,8] % (Figure 19). Chez 7 (32%) patients, le SLG au décours du lever de jambe passif était franchement pathologique ($>-16\%$) (Figure 18).

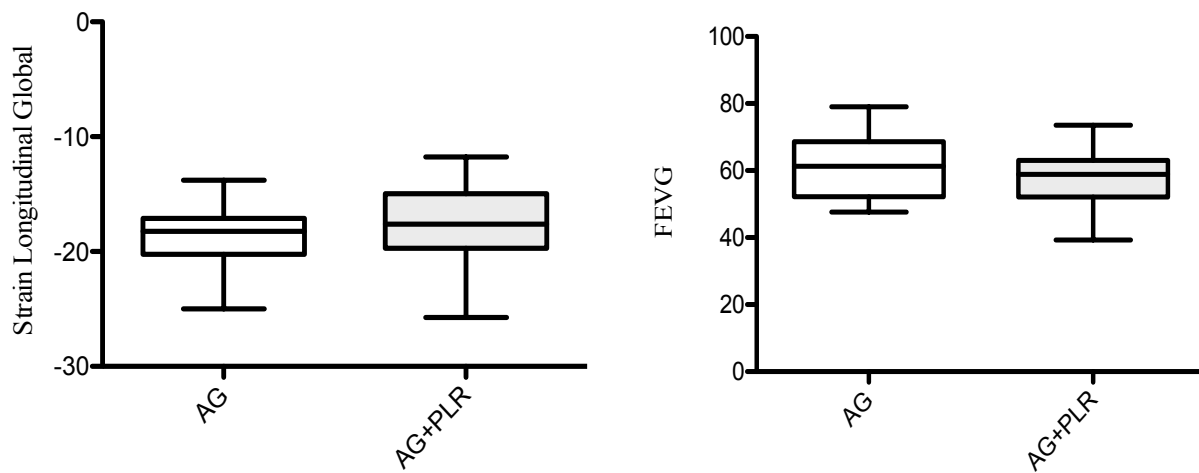


Figure 18 : Effets du lever de jambe passif sur le SLG et la FEVG chez des patients ASA I-II. Analyse par ANOVA.

- 3) Il existait une diminution significative de l'ITV sous-aortique après l'AG, qui persistait après le lever de jambe passif. L'ITV était à 21,2 [19,4-23,1] cm.sec⁻¹ avant l'AG, puis à 17,4 [15,5-19,6] cm.sec⁻¹ au décours de l'AG et à 16,6 [15,7-18,7] cm.sec⁻¹, après le lever de jambe passif. Il n'y avait pas de modifications significatives de la fréquence cardiaque entre les différents temps. Il existait une baisse significative de la PAM avant (80,5 [74,4-87,5] mmHg) et après l'AG (59 [54-70] mmHg), qui persistait également après l'épreuve de lever de jambe passive (65 [57-69] mmHg) (Figure 19).

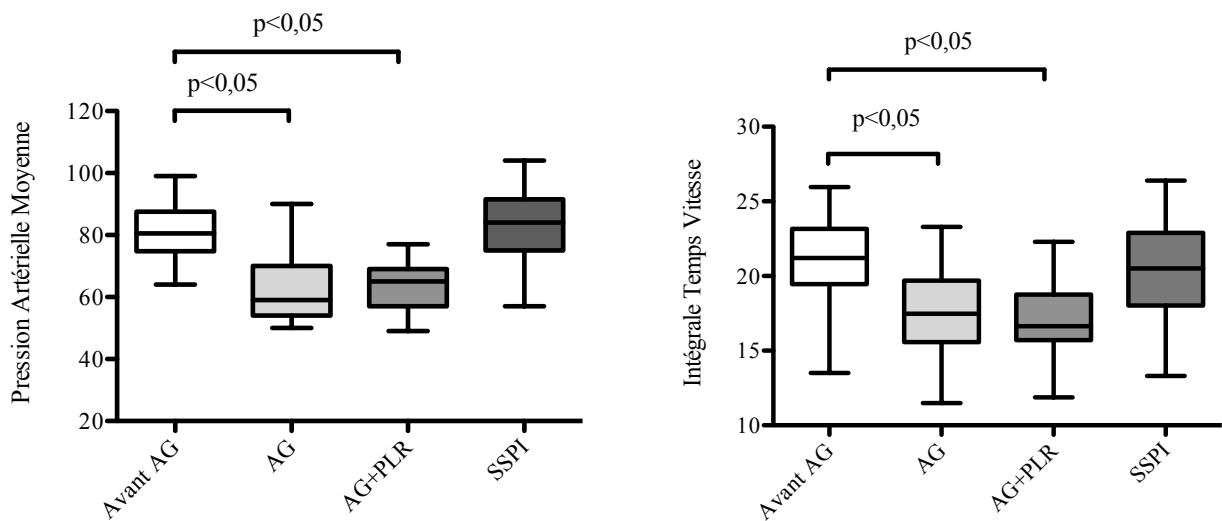


Figure 19 : Effets du lever de la VM et du jambe passif sur la PAM et l'ITV sous-aortique chez des patients ASA I-II. Analyse par ANOVA. Comparaison inter-groupe de Dunnett.

- 4) Il n'existait pas de modifications significatives du rapport E/E' entre les différents temps, ni du pic de vélocité de l'onde S au bord latéral de l'anneau mitral. Il existait une diminution significative du TAPSE avant (23,9 [21,7-25,4]mm) et après (19 [17,4-22,1] mm) l'AG. persistante au moment de l'épreuve du lever de jambe passive (18,7 [17-20,1] mm) (Figure 20).

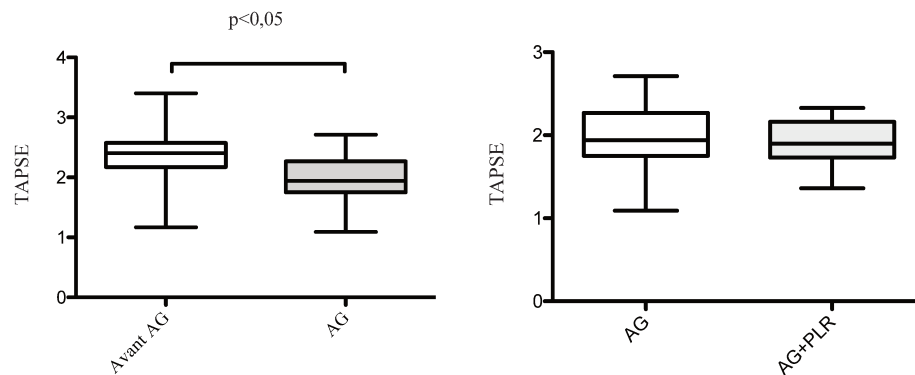


Figure 20 : Effets du lever de la VM (à gauche) et du jambe passif (à droite) sur le TAPSE chez des patients ASA I-II. Analyse par ANOVA.

- 5) Nous n'avons pas constaté de modifications statistiquement significatives au cours de l'anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration (Figure 21). A ce jour seulement 7 patients ont été inclus dans l'étude avec ce type d'AG, et nos résultats manquent de puissance.

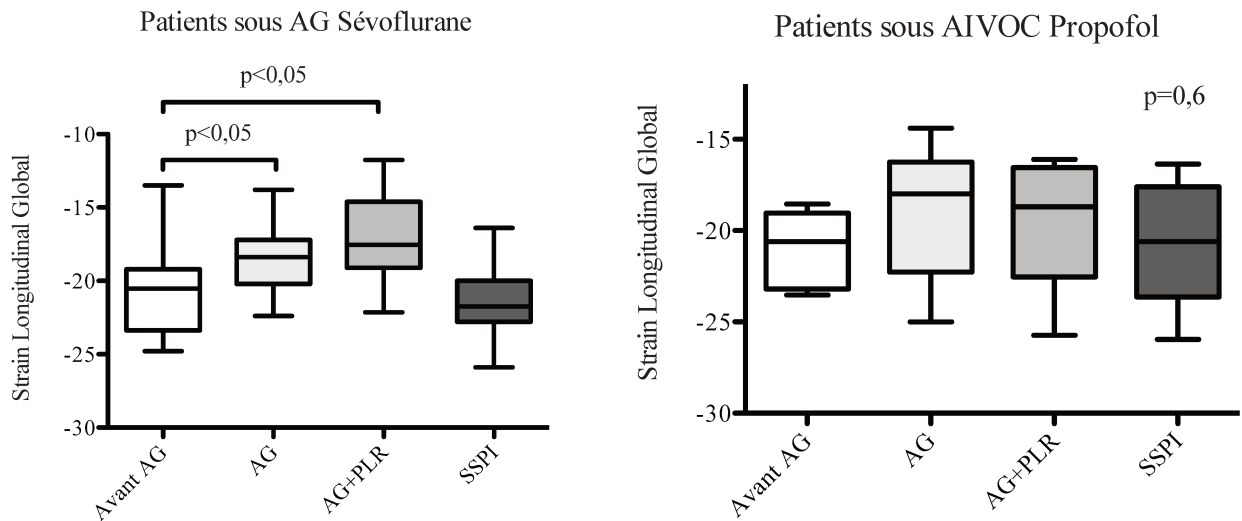


Figure 21 : Effets de la VM et du lever de jambe passif sur le Strain Longitudinal Global chez des patients ASA I-II, en fonction du type d'anesthésie. Analyse par ANOVA.

- 6) L'ensemble des anomalies constatées étaient réversibles et les différents paramètres revenaient à leur état basal en SSPI (Figure 22).

- 7) Compte tenu de l'altération significative du SLG après lever de jambe passif sur le SLG chez les patients sous AG, nous avons étudié ces effets chez 9 sujets sains en ventilation spontanée (Figure 22). Il s'agissait de 9 sujets masculins avec une moyenne d'âge de 28,4 ($\pm 2,9$). Le SLG médian était à -19,6 (-21,3/-17,9) % avant le lever de jambe passif et à -19,8 (-20,9/-16,5)% au décours ($p=0,29$).

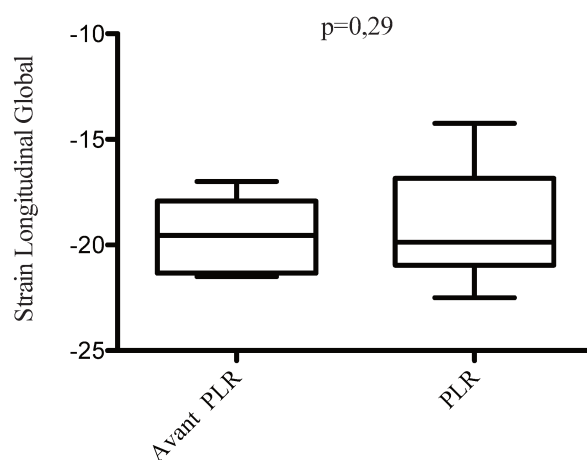


Figure 22 : Evolution du SLG du VG chez 9 sujets sains en ventilation spontanée après un test de lever de jambe passif.

Conclusions.

Le SLG semble dépendant des modifications brutales des conditions de charge comme la mise sous anesthésie générale ou lors d'une épreuve de lever de jambe passive. La FEVG semble paradoxalement moins dépendante, mais reste moins sensible pour détecter de altérations modérées de la fonction systolique.

Au décours d'une épreuve de lever de jambe passive, chez des patients jeunes sans cardiopathies ni co-morbidités, sous AG et ventilation mécanique invasive, il semble exister une diminution significative de la PAM, de l'ITV sous aortique et une altération du SLG, réversibles à l'issue de la chirurgie. Ces phénomènes semblent être spécifiques au patient intubé-ventilé et sous ventilation mécanique. Il est nécessaire de poursuivre les inclusions initialement prévues, jusqu'à 30 patients afin de satisfaire aux exigences statistiques du théorème central limite [136]. Ce théorème mathématique démontre que pour les phénomènes physiologiques ne suivant pas forcément une loi normale, au-delà d'un échantillon ≥ 30 , les modèles statistiques gaussiens sont néanmoins applicables.

Les inclusions se poursuivent afin de confirmer les différents résultats. Parmi les différentes explications, on peut avancer une dysfonction ventriculaire droite liée à une augmentation rapide de la pré-charge, effets directs des hypnotiques... Ces différents points sont développés dans la Discussion.

Discussion et perspectives

L'analyse de la fonction contractile VG par speckle-tracking en ETT semble tout à fait réalisable chez les patients sous ventilation-mécanique en Anesthésie-Réanimation et permet de mieux caractériser les cardiopathies au cours des différentes pathologies de réanimation [137] (Manuscrit de synthèse des données de la littérature sur le speckle-tracking en Réanimation en Annexes). Les données fournies sur la fonction systolique longitudinale semblent spécifiques à certaines pathologies de réanimation et ont permis de mettre en évidence une fréquence relativement élevée de dysfonction VG chez les patients victimes d'HSA, au contraire des patients victimes de TC. Les effets sur la fonction systolique longitudinale liés aux modifications brutales des conditions de charge semblent indispensables à prendre en compte dans l'interprétation des données du Strain. Il semble donc préférable d'évaluer la fonction systolique longitudinale lors d'un état hémodynamique stable.

Importance du dépistage des cardiopathies de stress en neuro-réanimation

Les cardiopathies de stress ont été officiellement décrites au Japon dans les années 1990, d'où l'appellation Tako-Tsubo (« jarre à poulpes ») [138]. La présentation clinique est classiquement une ballonnisation apicale avec une hyperkinésie compensatrice de la base du VG, chez les femmes ménopausées, dans les suites d'un stress physique ou psychologique intense [139-141]. Depuis les années 90, de multiples descriptions ont été faites et on a pu mettre en évidence de multiples facteurs déclenchants, et une multitude de formes de l'atteinte cardiaque (atteinte du VG, du VD, atteinte inversée avec un apex hyperkinétique et une base akinétique, atteinte focale) [68]. Il est maintenant clairement établi que le pronostic de cette cardiopathie est généralement bon, avec une récupération tout à fait satisfaisante de la fonction cardiaque à long terme en échographie ou en imagerie par résonnance magnétique [68, 142]. Cependant les complications à court terme sont loin d'être négligeables (troubles du rythme, insuffisance cardiaque voire choc cardiogénique, accidents vasculaires cérébraux emboliques) et sont source d'une mortalité directe estimée jusqu'à 8% dans certaines séries [143, 144]. Cette morbi-mortalité est directement visible chez les patients

au bloc opératoire [65, 145] et devrait probablement être plus fréquemment recherchée en péri-opératoire [146].

Chez les patients victimes d'HSA, l'atteinte cardiaque a été décrite depuis plusieurs années [147] et des mécanismes d'ischémie myocardique par atteinte coronaire à type de spasme initialement incriminés, ont depuis été écartés [84]. Le lien entre mauvais devenir neurologique et atteinte cardiaque identifiée à l'échographie cardiaque semble bien établi dans des méta-analyses récentes [98] ou dans des études multicentriques observationnelles originales sur plus de 300 patients [97]. Il semble donc tout à fait licite de considérer la cardiopathie de stress comme une agression cérébrale secondaire d'origine systémique, au même titre que l'hypoxémie et l'hypotension [148], dont la prise en charge précoce permet l'amélioration du devenir des patients neuro-lésés [101]. Le dépistage précoce des cardiopathies de stress pourrait permettre de proposer un traitement rapide chez les patients victimes d'HSA. Il est à l'heure actuelle préconisé d'administrer un traitement par bêta-bloquants ou alpha-bloquants [149] au cours des cardiopathies de stress. Certaines études épidémiologiques ont déjà suggéré que la prise de bêta-bloquants au long cours était associée à un meilleur devenir chez les patients victimes de TC [102]. Cependant dans le contexte de l'hypertension intra-crânienne, nécessitant fréquemment l'utilisation de la noradrénaline afin d'assurer une pression de perfusion cérébrale adéquate, l'administration de bêta-bloquants pourrait être difficile à gérer.

Intérêts potentiels de l'évaluation de la fonction systolique par le Strain longitudinal global en Anesthésie-Réanimation

Nos données obtenues chez les patients victimes d'HSA, suggèrent que les anomalies de Strain longitudinal global sont liées aux effets spécifiques cardio-vasculaires des pathologies cérébrales conduisant les patients en réanimation. En effet comme suggéré dans la littérature, nous avons trouvé une forte prévalence de dysfonction systolique par évaluée par le SLG chez les patients victimes d'HSA. Au contraire, nous avons retrouvé une prévalence très faible des troubles de fonction systolique longitudinale chez les patients victimes de TC. Même si ces patients ne sont pas comparables, la sévérité neurologique à l'inclusion, évaluée par le score de Glasgow, était la même.

Notre résultat chez les patients victimes de TC. est en désaccord avec une étude rétrospective monocentrique [130], qui montrait que des anomalies échocardiographiques étaient présentes chez 22% des patients atteints de TC modérés à sévère. Cependant l'analyse échographique des auteurs était effectuée par échographie bidimensionnelle avec évaluation de la FEVG par la méthode de Simpson et l'étude du RWMA score. Ces 2 indices échographiques sont subjectifs et ont une variabilité inter et intra-observateurs importante [41] contrairement au Strain. Cela permettrait d'expliquer la fréquence élevée (22%) de troubles de la fonction cardiaque retrouvée par Prathep et al [130]. Par ailleurs il existait un biais de recrutement puisque les patients inclus avaient bénéficié d'une échocardiographie au cours de leur séjour et il n'existait pas d'évaluation systématique de la fonction cardiaque à l'entrée dans l'hôpital [130]. Néanmoins, dans une autre cohorte de 64 patients victimes de TC modérés à sévères [150], les auteurs ont montré que 7 (22%) des patients, avaient une dysfonction systolique définie par une fraction de raccourcissement $< 25\%$, tous victimes de TC graves. Les résultats sont néanmoins critiquables. En effet, la fraction de raccourcissement n'est pas suffisamment précise pour évaluer la fonction systolique en situation pathologique [151] et ne permet pas d'évaluation fine de la fonction systolique en cas de troubles segmentaires de la cinétique myocardique, ce qui est tout à fait envisageable dans le contexte des cardiopathies de stress [125]. Enfin au cours de cette étude [150], les auteurs ne fournissent pas la FEVG des patients et l'analyse de la variabilité inter et intra-observateur a été réalisée sur le diamètre télé-diastolique VG et non sur la fraction de raccourcissement. Ces résultats semblent donc à interpréter prudemment. Enfin, une étude monocentrique récente, sur un effectif modeste de patients victimes de TC modéré à sévère, montrait également un SLG conservé, ce qui corrobore nos résultats [152].

L'étude de la fonction systolique longitudinale en réanimation pourrait devenir dans un futur proche, un outil d'évaluation de la fonction myocardique ainsi qu'un outil pronostic pertinent, ce qui a déjà été montré en cardiologie. Plusieurs études multi-centriques de grande envergure sont néanmoins nécessaires pour valider cet aspect. Cela posera néanmoins des écueils techniques difficiles à résoudre à moyen terme. En effet, il existe des différences de valeurs du Strain relativement importantes entre les différents constructeurs [40]. Le SLG semble un peu moins variable d'un constructeur à l'autre, mais même les nouvelles générations d'échographes en 3 dimensions et les nouveaux logiciels d'exploitation souffrent toujours de cet écueil [153]. Les études multi-centriques à l'heure actuelle, doivent donc impérativement utiliser des échographes

et logiciels d'exploitation issus du même constructeur.

In fine, l'analyse de la fonction systolique par la technologie du Strain est faisable en réanimation sous couvert d'une formation spécifique préalable. L'analyse du SLG nécessite une échogénicité suffisante, et celle-ci n'est donc pas réalisable chez l'ensemble des patients sous ventilation mécanique invasive : environ 10% de patients ont été secondairement exclus au cours de nos 2 travaux chez les patients victimes d'HSA et de TC. Il est néanmoins tout à fait possible que les échographes de nouvelle génération permettent d'améliorer drastiquement la qualité des images d'échographie et d'analyses du Strain.

Le travail actuel confirme la fréquence de l'atteinte myocardique au cours des HSA, mais le nombre de patients n'était néanmoins pas suffisant pour valider le lien entre anomalie du SLG et devenir neurologique. Cette atteinte semble spécifique des HSA et nous n'avons pas mis en évidence d'atteinte aussi fréquente au cours du TC. La problématique de l'atteinte cardiaque semble donc secondaire dans cette population. L'analyse SLG contribue au diagnostic des cardiopathies de stress en cardiologie [31] et permettrait un dépistage opérateur-indépendant de celles-ci en neuro-réanimation. Il semble envisageable que les anomalies du SLG permettent de guider l'administration de traitements cardiotropes, dès la phase aiguë d'une HSA.

Strain longitudinal global et conditions de charge

Contrairement à ce qui a été initialement avancé [45], les valeurs du Strain semblent être influencées par les modifications de charge du VG, du moins lors de modifications rapides [49]. En ce qui concerne les modèles de cardiopathies chroniques, les valeurs du Strain semblent par contre moins dépendants des modifications des conditions de charge [51]. Certains auteurs ont étudié l'influence de l'augmentation de la PEEP sur les paramètres du Strain en réanimation chez 20 patients intubés ventilés [154]. Les auteurs ont mis en évidence une altération des paramètres du pic de Strain atrial et du ventricule droit alors que le SLG n'était pas significativement modifié [154], lorsque la PEEP était augmentée de 5 à 15 cm H₂O. Il faut néanmoins nuancer ce résultat car dans cette étude [154], il existait une altération du SLG, non significative. Il est possible que la puissance de cette étude soit insuffisante pour mettre en évidence une modification significative du Strain.

Au cours de notre étude au bloc opératoire, le SLG était significativement altéré après l'AG, mais restait néanmoins dans des valeurs normales pour des sujets sains [155]. En effet, même si le seuil pour définir un SLG est soumis à controverse, il est admis qu'un $SLG > -16\%$ est pathologique [155]. Au décours du lever de jambe passif, le SLG devenait pathologique chez 7 (32%) patients, signant ainsi une franche altération de la fonction systolique longitudinale. Ce résultat est important et suggère que le SLG ne devrait pas être évalué en dehors de situations hémodynamiques « stables », dont la définition communément proposée est une absence de plus de 10% de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la pression artérielle sur période de 15 minutes [156], mais n'est pas consensuelle.

Par ailleurs, l'altération significative du SLG au décours de l'épreuve de lever de jambe passif est un résultat surprenant. L'épreuve de lever de jambe passif permet d'améliorer le retour veineux, puis améliore le volume d'éjection systolique et la fonction systolique selon la loi de Frank-Starling [115]. Nous avons au contraire trouvé une altération de la fonction systolique longitudinale, avec une conservation de la FEVG. Plusieurs explications peuvent néanmoins être avancées. Tout d'abord peu d'études sur le lever de jambe passif ont été réalisées chez des patients sans défaillance cardio-circulatoire. Que ce soit au bloc opératoire ou en réanimation [157], les auteurs réalisent ce test afin de connaître la pré-charge dépendance chez des patients en chirurgie cardiaque [158] ou en défaillance circulatoire aiguë d'origine septique, pancréatique ou encore obstétricale [121]. Les paramètres étudiés dans ces études concernent le volume d'éjection systolique et non les paramètres de fonction systolique. La seule étude sur la fonction systolique ventriculaire gauche, concernait des patients en ventilation spontanée et il existait une amélioration des paramètres de fonction systolique, en rapport avec une amélioration des paramètres de pré-charge [123].

Nous avons constaté une dégradation des paramètres de fonction systolique longitudinale droite (TAPSE) après l'AG et la mise sous ventilation mécanique invasive, qui persistait après le lever de jambe passif. Cette altération de la fonction droite peut directement influencer la fonction systolique VG via l'interdépendance des ventricules droit et gauche [105, 114]. Le rôle du ventricule droit dans l'hémodynamique cardiaque a été initialement minimisé, car dans certains modèles d'ablation ou de cautérisation du ventricule droit conduisant à une inefficacité de la paroi libre du ventricule droit, le débit cardiaque n'était pas affecté [159, 160]. Cependant, dans un modèle canin d'embolisation non sélective de l'artère coronaire, une défaillance ventriculaire droite apparaît contrairement à la ligature de l'artère coronaire droite [161]. Cette embolisation

non-sélective de l'artère coronaire droite aboutit à une altération de la fonction contractile du septum, secondaire à l'embolisation de micro-vaisseaux coronaires qui irriguent ce dernier. La contraction septale apparaît comme un élément important de la fonction ventriculaire droite et du flux éjectionnel du cœur droit [161]. Par ailleurs, une élévation de la post-charge droite peut aboutir à une dilatation du ventricule droit et par conséquent, une dyskinésie voire une akinésie septale et à l'extrême un bombement du septum à l'intérieur du VG [114, 162]. Ce type de dysfonction a été identifié à la suite de cardiopathies ischémiques [163], valvulaire [164] ou dans les suites chroniques d'implantation de dispositif d'assistance circulatoire du VG [165]. Ces phénomènes soulignent l'importance de l'interdépendance des ventricules droit et gauche dans l'efficacité cardio-circulatoire en physiologie humaine. Notre étude au bloc opératoire ne permet pas d'affirmer avec exactitude quels sont les phénomènes conduisant à une baisse de la fonction systolique droite (effets directs de l'anesthésie, dilatation droite brutale liée au lever de jambe passif par augmentation brutale de la pré-charge) mais cette altération de la fonction systolique droite pourrait clairement expliquer cette altération du SLG.

En pratique, il semble que les variations brutales des conditions de charge, comme le lever de jambe passif, influencent le SLG. Cependant, lors de conditions hémodynamiques stables, l'altération observée du SLG observée chez le patient placé sous AG et ventilation mécanique invasive, reste dans des normes physiologiques. Il est par conséquent peu probable que les altérations importantes du SLG observées chez les patients neuro-lésés soient uniquement liées aux modifications des conditions de charge du VG, et sont vraisemblablement spécifiques de l'atteinte cardio-vasculaire des différentes pathologies.

Limites et Perspectives

L'échocardiographie par Speckle-Tracking est réalisable par l'Anesthésiste-Réanimateur. Il convient néanmoins d'effectuer une formation adéquate, afin de ne pas tomber dans les pièges quant à la réalisation et l'interprétation du 2D-Strain [20]. Les deux principales limites de l'échographie par 2D-Strain à l'heure actuelle sont l'absence d'implications pour guider la thérapeutique et les variabilités importantes entre les différents constructeurs [153].

Le 2D-Strain permettrait néanmoins de mieux caractériser les pathologies myocardiques, que ce soit en réanimation ou au bloc opératoire et d'effectuer une cartographie précise des atteintes myocardiques. En neuro-réanimation, l'analyse de la fonction systolique par le SLG permettrait de mieux dépister les cardiopathies de stress. Une étude multicentrique chez les patients victimes d'HSA permettrait de préciser le lien entre les anomalies du SLG et le devenir. Il est néanmoins indispensable que les différents centres utilisent les mêmes échographes et logiciels d'analyse.

Le SLG peut permettre un suivi de la fonction myocardique et apprécier l'impact des différents traitements mis en œuvre [166] et préciser le lien entre anomalies du SLG et devenir des patients sur de grandes cohortes de patients, comme cela a été récemment mis en évidence au cours du choc septique [134]. Enfin, il est possible d'imaginer à moyen terme, de guider l'administration des traitements cardiotropes tels les bêta-bloquants chez les patients victimes d'HSA, guidé par les données du SLG.

Projets

A la suite de ces travaux, plusieurs axes de recherche seront développés. Je vais effectuer un post-doctorat dans le service du Pr Mebazaa à l'hôpital Lariboisière à Paris, à partir du mois de Novembre 2017. Au cours de cette année recherche, un premier travail consistera à évaluer les interactions entre le débit cardiaque et le débit sanguin cérébral chez les patients victimes d'HSA. La fonction cardiaque par 2D-Strain sera évaluée au cours de cette étude. Un deuxième travail évaluera le lien entre le stress catécholaminergique et les anomalies cardiaques en 2D-Strain. Ces travaux permettront d'améliorer notre connaissance sur les interactions cardio-cérébrale et le stress catécholaminergique.

D'autres travaux de recherche seront réalisés à propos du sevrage de la ventilation mécanique, en dehors du patient neuro-lésé. Tout d'abord nous souhaitons évaluer le lien entre la fonction systolique longitudinale et l'inflation hydro-sodée, source d'une morbi-mortalité majeure en réanimation [167, 168]. Le deuxième projet concerne les conséquences des troubles de la fonction systolo-diastolique sur sevrage de la ventilation mécanique et l'extubation, en utilisant notamment l'échographie cardiaque par 2D-Strain. Ces 2 travaux, dont le dimensionnement serait multicentrique en collaboration avec d'autres centres experts, permettraient de screener les patients les plus à risque de sevrage compliqué de la ventilation mécanique et de modifier la prise en charge thérapeutique pour améliorer le pronostic : administration de diurétiques chez les patients à risque d'inflation hydro-sodée, adaptation des traitements cardiotropes au moment de l'extubation.

Références bibliographiques

1. Harvey W (1628) An anatomical disquisition on the motion of the heart and blood in animals. London
2. Senac JB (1749) Traité de la structure du coeur. Paris
3. Ludwig C (1849) Ueber den Bau und die Bewegungen der Herzventrikel. 189–220.
4. Pettigrew JB (1860) On the arrangement of the muscular fibres of the ventricular portion of the heart of the mammal. 433–440.
5. Mall FP (1911) On the muscular achitecture of the ventricles of the human heart. American Journal of Anatomy 211–278.
6. GRANT RP (1965) NOTES ON THE MUSCULAR ARCHITECTURE OF THE LEFT VENTRICLE. Circulation 32:301–308.
7. Torrent-Guasp F (1973) The cardiac muscle. Madrid
8. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, et al (1981) Left ventricular fibre architecture in man. Br Heart J 45:248–263.
9. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al (2006) Left Ventricular Structure and Function. J Am Coll Cardiol 48:1988–2001. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.030
10. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK (2008) Twist Mechanics of the Left Ventricle. JACC Cardiovasc Imaging 1:366–376. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.02.006
11. Cheng A (2005) Transmural sheet strains in the lateral wall of the ovine left ventricle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289:H1234–H1241. doi: 10.1152/ajpheart.00119.2005
12. Anderson RH, Sanchez-Quintana D, Niederer P, Lunkenheimer PP (2008) Structural–functional correlates of the 3-dimensional arrangement of the myocytes making up the ventricular walls. J Thorac Cardiovasc Surg 136:10–18. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.083
13. Covell JW (2008) Tissue structure and ventricular wall mechanics. Circulation 118:699–701. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797399
14. Granzier HL, Labeit S (2004) The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease. Circ Res 94:284–295. doi: 10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8
15. Helmes M, Lim CC, Liao R, et al (2003) Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole. J Gen Physiol 121:97–110.
16. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, et al (2006) Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue

imaging. *Circulation* 113:2524–2533. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596502

17. Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, et al (1992) Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* 85:1572–1581.
18. Stöhr EJ, Shave RE, Baggish AL, Weiner RB (2016) Left ventricular twist mechanics in the context of normal physiology and cardiovascular disease: a review of studies using speckle tracking echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 311:H633–H644. doi: 10.1152/ajpheart.00104.2016
19. Abraham TP, Dimaano VL, Liang H-Y (2007) Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116:2597–2609. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647172
20. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al (2010) Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 23:351–69– quiz 453–5. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015
21. D'hooge J, Bijmens B, Thoen J, et al (2002) Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function. *IEEE Trans Med Imaging* 21:1022–1030. doi: 10.1109/TMI.2002.804440
22. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al (2005) Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 45:2034–2041. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.082
23. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB (1977) The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56:786–794.
24. Leung DY, Ng ACT (2010) Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ* 19:161–174. doi: 10.1016/j.hlc.2009.11.006
25. Liang H-Y, Cauduro S, Pellikka P, et al (2006) Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 98:1581–1586. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.038
26. Choi J-O, Cho SW, Song YB, et al (2009) Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *European Journal of Echocardiography* 10:695–701. doi: 10.1093/ejechocard/jep041
27. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al (2007) Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci* 113:287–296. doi: 10.1042/CS20070066

28. Becker M, Hoffmann R, Kühl HP, et al (2006) Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural injury in chronic myocardial infarction. *European Heart Journal* 27:2560–2566. doi: 10.1093/eurheartj/ehl288
29. Bauer F, Mghaieth F, Dervaux N, et al (2008) Preoperative tissue Doppler imaging differentiates beneficial from detrimental left ventricular hypertrophy in patients with surgical aortic stenosis. A postoperative morbidity study. *Heart* 94:1440–1445. doi: 10.1136/hrt.2007.121442
30. Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, et al (2006) Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 19:1238–1244. doi: 10.1016/j.echo.2006.04.041
31. Mansencal N, Abbou N, Pillière R, et al (2012) Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 103:1020–1024. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.015
32. Burri MV, Nanda NC, Lloyd SG, et al (2008) Assessment of systolic and diastolic left ventricular and left atrial function using vector velocity imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography* 25:1138–1144. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00819.x
33. Baccouche H, Maunz M, Beck T, et al (2009) Echocardiographic assessment and monitoring of the clinical course in a patient with Tako-Tsubo cardiomyopathy by a novel 3D-speckle-tracking-strain analysis. *European Journal of Echocardiography* 10:729–731. doi: 10.1093/ejechocard/jep064
34. Heggemann F, Weiss C, Hamm K, et al (2009) Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *European Journal of Echocardiography* 10:760–764. doi: 10.1093/ejechocard/jep062
35. Kusunose K, Goodman A, Parikh R, et al (2014) Incremental prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 7:938–945. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002041
36. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al (2012) Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol* 60:1067–1076. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.043
37. Kalam K, Otahal P, Marwick TH (2014) Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 100:1673–1680. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538
38. Carasso S, Rakowski H, Witte KK, et al (2009) Left ventricular strain patterns in dilated cardiomyopathy predict response to cardiac resynchronization therapy: timing is not everything. *J Am Soc Echocardiogr* 22:242–250. doi: 10.1016/j.echo.2008.12.003

39. Suffoletto MS (2006) Novel Speckle-Tracking Radial Strain From Routine Black-and-White Echocardiographic Images to Quantify Dyssynchrony and Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 113:960–968. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571455
40. Barbier P, Mirea O, Cefalu C, et al (2015) Reliability and feasibility of longitudinal AFI global and segmental strain compared with 2D left ventricular volumes and ejection fraction: intra- and inter-operator, test-retest, and inter-cycle reproducibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. doi: 10.1093/ehjci/jeu274
41. McGowan JH, Cleland JGF (2003) Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *American Heart Journal* 146:388–397. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00248-5
42. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S (2012) A Practical Approach to Using Strain Echocardiography to Evaluate the Left Ventricle. *Circ J* 76:1550–1555. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0665
43. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y (1991) Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 74:172–183.
44. Boissier F, Razazi K, Seemann A, et al (2017) Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Medicine* 43:633–642. doi: 10.1007/s00134-017-4698-z
45. Derumeaux G, Ichinose F, Raher MJ, et al (2008) Myocardial Alterations in Senescent Mice and Effect of Exercise Training: A Strain Rate Imaging Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 1:227–234. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.107.745919
46. Ganame J, Pignatelli RH, Eidem BW, et al (2008) Myocardial deformation abnormalities in paediatric hypertrophic cardiomyopathy: are all aetiologies identical? *Eur J Echocardiogr* 9:784–790. doi: 10.1093/ejehocardi/jen150
47. Rosner A, Bijmens B, Hansen M, et al (2008) Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. *Eur J Echocardiogr* 10:271–277. doi: 10.1093/ejehocardi/jen230
48. Abraham TP, Laskowski C, Zhan W-Z, et al (2003) Myocardial contractility by strain echocardiography: comparison with physiological measurements in an in vitro model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2599–604. doi: 10.1152/ajpheart.00994.2002
49. Burns AT, La Gerche A, D'hooge J, et al (2010) Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *European Journal of Echocardiography* 11:283–289. doi: 10.1093/ejehocardi/jep214
50. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, et al (2011) The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H188–H195. doi: 10.1152/ajpheart.00429.2011

51. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, et al (2013) Assessment of strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking in mice: comparison with tissue Doppler echocardiography and conductance catheter measurements. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:765–773. doi: 10.1093/ehjci/jes274
52. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, et al (2006) Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 34:589–597. doi: 10.1097/01.CCM.0000201896.45809.E3
53. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 40:1795–1815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z
54. Volpicelli G, Lamorte A, Tullio M, et al (2013) Point-of-care multiorgan ultrasonography for the evaluation of undifferentiated hypotension in the emergency department. *Intensive Care Medicine* 39:1290–1298. doi: 10.1007/s00134-013-2919-7
55. Bergenzaun L, Gudmundsson P, Öhlin H, et al (2011) Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care. *Crit Care* 15:R200. doi: 10.1186/cc10368
56. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, et al (2010) Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: a complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome. *Shock* 33:141–148. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181ad31f8
57. Merx MW, Weber C (2007) Sepsis and the heart. *Circulation* 116:793–802. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678359
58. Weng L, Liu Y-T, Du B, et al (2012) The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care* 16:R71. doi: 10.1186/cc11328
59. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al (2012) Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal* 33:895–903. doi: 10.1093/eurheartj/ehr351
60. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al (1988) Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69:171–179.
61. Moschietto S, Doyen D, Grech L, et al (2012) Transthoracic Echocardiography with Doppler Tissue Imaging predicts weaning failure from mechanical ventilation: evolution of the left ventricle relaxation rate during a spontaneous breathing trial is the key factor in weaning outcome. *Crit Care* 16:R81. doi: 10.1186/cc11339
62. Lamia B, Maizel J, Ochagavia A, et al (2013) Echocardiographic diagnosis of pulmonary artery occlusion pressure elevation during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care*

Med 37:1696–1701. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819f13d0

63. Thille AW, Richard JCM, Brochard L (2013) The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 187:1294–1302. doi: 10.1164/rccm.201208-1523CI
64. Quenot J-P, Le Teuff G, Quantin C, et al (2005) Myocardial injury in critically ill patients: relation to increased cardiac troponin I and hospital mortality. *Chest* 128:2758–2764. doi: 10.1378/chest.128.4.2758
65. Liu S, Dhamee MS (2010) Perioperative transient left ventricular apical ballooning syndrome: Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Journal of Clinical Anesthesia* 22:64–70. doi: 10.1016/j.jclinane.2009.03.010
66. Jakobson T, Svitškar N, Tamme K, et al (2012) Two cases of takotsubo syndrome related to tracheal intubation/extubation. *Medicina (Kaunas)* 48:77–79.
67. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, Dellsperger KC (2010) Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 138:198–207. doi: 10.1378/chest.09-1996
68. Eitel I, Knobelsdorff-Brenkenhoff von F, Bernhardt P, et al (2011) Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 306:277–286. doi: 10.1001/jama.2011.992
69. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al (2010) Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55:333–341. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.057
70. Pirracchio R, Cholley B, De Hert S, et al (2007) Diastolic heart failure in anaesthesia and critical care. *British Journal of Anaesthesia* 98:707–721. doi: 10.1093/bja/aem098
71. Flu W-J, van Kuijk J-P, Hoeks SE, et al (2010) Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 112:1316–1324. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181da89ca
72. Gillmann H-J, Meinders A, Grohennig A, et al (2014) Perioperative Levels and Changes of High-Sensitivity Troponin T Are Associated With Cardiovascular Events in Vascular Surgery Patients*. *Crit Care Med* 42:1498–1506. doi: 10.1097/CCM.0000000000000249
73. Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux PJ, Biccard BM, et al (2017) Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 317:1642–35. doi: 10.1001/jama.2017.4360
74. Pearse RM, Harrison DA, Macdonald N, et al (2014) Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA* 311:2181. doi: 10.1001/jama.2014.5305
75. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al (2008) An estimation of the global

volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 372:139–144. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8

76. Nagai M, Hoshida S, Kario K (2010) The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens* 4:174–182. doi: 10.1016/j.jash.2010.05.001
77. Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, et al (2003) Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg Radiol Anat* 25:113–119. doi: 10.1007/s00276-003-0103-4
78. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, et al (2004) Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *Neuroreport* 15:357–361.
79. Mazzeo AT, Micalizzi A, Mascia L, et al (2014) Brain-heart crosstalk: the many faces of stress-related cardiomyopathy syndromes in anaesthesia and intensive care. *British Journal of Anaesthesia* 112:803–815. doi: 10.1093/bja/aeu046
80. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al (2008) Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:22–29. doi: 10.1038/ncpcardio1066
81. Naredi S, Lambert G, Edén E, et al (2000) Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 31:901–906.
82. Masuda T, Sato K, Yamamoto S-I, et al (2002) Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke* 33:1671–1676.
83. Salem R, Vallée F, Dépret F, et al (2014) Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study. *Crit Care* 18:558. doi: 10.1186/s13054-014-0558-1
84. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, et al (2005) Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 112:3314–3319. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239
85. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EF, et al (2001) Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J Heart Lung Transplant* 20:350–357.
86. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH (2000) Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr* 13:774–779.
87. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al (2012) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43:1711–1737. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839

88. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, et al (2012) The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366:2474–2482. doi: 10.1056/NEJMoa1113260
89. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF (2010) Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 9:504–519. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70087-9
90. Deasy C, Bray JE, Smith K, et al (2011) Out-of-hospital cardiac arrests in young adults in Melbourne, Australia-adding coronial data to a cardiac arrest registry. *Resuscitation* 82:1302–1306. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.031
91. Naidech AM (2005) Cardiac Troponin Elevation, Cardiovascular Morbidity, and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Circulation* 112:2851–2856. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620
92. Berendes E, Walter M, Cullen P, et al (1997) Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349:245–249.
93. Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, et al (2009) Elevated cardiac troponin I and relationship to persistence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 40:3478–3484. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.556753
94. Stevens RD, Nyquist PA (2007) The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 261:143–156. doi: 10.1016/j.jns.2007.04.047
95. Shoukat S, Awad A, Nam DK, et al (2012) Cardiomyopathy with Inverted Tako-Tsubo Pattern in the Setting of Subarachnoid Hemorrhage: A Series of Four Cases. *Neurocrit Care* 18:257–260. doi: 10.1007/s12028-011-9658-9
96. Ducruet AF, Albuquerque FC, Crowley RW, et al (2013) Balloon-pump counterpulsation for management of severe cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 80:e347–52. doi: 10.1016/j.wneu.2012.05.029
97. van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R, et al (2014) Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome. *Neurology* 82:351–358. doi: 10.1212/WNL.0000000000000057
98. van der Bilt IAC, Hasan D, Vandertop WP, et al (2009) Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 72:635–642. doi: 10.1212/01.wnl.0000342471.07290.07
99. Joseph M, Ziadi S, Nates J, et al (2003) Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery* 53:1044–51; discussion 1051–2.

100. Rondeau N, Cinotti R, Rozec B, et al (2012) Dobutamine-induced high cardiac index did not prevent vasospasm in subarachnoid hemorrhage patients: a randomized controlled pilot study. *Neurocrit Care* 17:183–190. doi: 10.1007/s12028-012-9732-y
101. Middleton S, McElduff P, Ward J, et al (2011) Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61485-2
102. Tran TY, Dunne IE, German JW (2008) Beta blockers exposure and traumatic brain injury: a literature review. *Neurosurg Focus* 25:E8. doi: 10.3171/FOC.2008.25.10.E8
103. Zaroff JG, Leong J, Kim H, et al (2011) Cardiovascular Predictors of Long-Term Outcomes After Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 1–8. doi: 10.1007/s12028-011-9592-x
104. Guzzetti S, Bassani T, Latini R, et al (2015) Autonomic cardiovascular modulation with three different anesthetic strategies during neurosurgical procedures. *Minerva Anesthesiol* 81:3–11.
105. Feihl F, Broccard AF (2008) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Medicine* 35:198–205. doi: 10.1007/s00134-008-1298-y
106. AC G, Jones CE, TC C (1973) *Circulatory physiology : cardiac output and its regulation*. Philadelphia
107. Qvist J, Pontoppidan H, Wilson RS, et al (1975) Hemodynamic responses to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology* 42:45–55.
108. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S (1991) Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis* 143:19–24. doi: 10.1164/ajrccm/143.1.19
109. Nanas S, Magder S (1992) Adaptations of the peripheral circulation to PEEP. *Am Rev Respir Dis* 146:688–693. doi: 10.1164/ajrccm/146.3.688
110. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, et al (2000) Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 88:926–932.
111. Scharf SM, Brown R, Tow DE, Parisi AF (1979) Cardiac effects of increased lung volume and decreased pleural pressure in man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 47:257–262.
112. Jardin F, Delorme G, Hardy A, et al (1990) Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology* 72:966–970.

113. Feihl F, Broccard AF (2008) Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Medicine* 35:45–54. doi: 10.1007/s00134-008-1297-z
114. Saleh S, Liakopoulos OJ, Buckberg GD (2006) The septal motor of biventricular function. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 29:S126–S138. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.02.048
115. Marik PE, Monnet X, Teboul J-L (2011) Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 1:1. doi: 10.1186/2110-5820-1-1
116. Muller L, Toumi M, Bousquet P-J, et al (2011) An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 115:541–547. doi: 10.1097/ALN.0b013e318229a500
117. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, et al (2016) Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising. *Crit Care Med* 44:981–991. doi: 10.1097/CCM.0000000000001556
118. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al (2006) Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 34:1402–1407. doi: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06
119. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, et al (2006) Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care* 10:R132. doi: 10.1186/cc5044
120. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, et al (2007) Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Medicine* 33:1125–1132. doi: 10.1007/s00134-007-0646-7
121. Monnet X, Marik P, Teboul J-L (2016) Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 42:1935–1947. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1
122. Kyriakides ZS, Koukoulas A, Paraskevaïdis IA, et al (1994) Does passive leg raising increase cardiac performance? A study using Doppler echocardiography. *International Journal of Cardiology* 44:288–293.
123. Bussmann WD, Schmidt W, Kaltenbach M (1981) [Left ventricular function at rest and during leg raising in patients with cardiomyopathy (author's transl)]. *Z Kardiol* 70:45–51.
124. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al (2004) Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 54:1369–73; discussion 1373–4.
125. Cinotti R, Piriou N, Launey Y, et al (2016) Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive Care Medicine* 42:173–182. doi: 10.1007/s00134-015-4106-5

126. Chang MM, Raval RN, Southerland JJ, et al (2016) Beta Blockade and Clinical Outcomes in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Open Neu J* 10:155–163. doi: 10.2174/1874205X01610010155
127. Hinson HE, Sheth KN (2012) Manifestations of the hyperadrenergic state after acute brain injury. *Curr Opin Crit Care* 18:139–145. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283513290
128. Shanlin RJ, Sole MJ, Rahimifar M, et al (1988) Increased intracranial pressure elicits hypertension, increased sympathetic activity, electrocardiographic abnormalities and myocardial damage in rats. *J Am Coll Cardiol* 12:727–736.
129. Mrozek S, Srairi M, Marhar F, et al (2016) Successful treatment of inverted Takotsubo cardiomyopathy after severe traumatic brain injury with milrinone after dobutamine failure. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care* 45:406–408. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.06.007
130. Prathep S, Sharma D, Hallman M, et al (2014) Preliminary Report on Cardiac Dysfunction After Isolated Traumatic Brain Injury*. *Crit Care Med* 42:142–147. doi: 10.1097/CCM.0b013e318298a890
131. Tobin MJ (2001) Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 344:1986–1996. doi: 10.1056/NEJM200106283442606
132. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, et al (2002) Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H792–H799. doi: 10.1152/ajpheart.00025.2002
133. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, et al (2002) Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 105:99–105.
134. Chang W-T, Lee W-H, Lee W-T, et al (2015) Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Medicine* 41:1791–1799. doi: 10.1007/s00134-015-3970-3
135. Kanaya N, Zakhary DR, Murray PA, Damron DS (1998) Thiopental alters contraction, intracellular Ca²⁺, and pH in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 89:202–214.
136. Fisher H (2011) *History of the Central Limit Theorem: from Laplace to Donsker*. Springer Verlag
137. Cinotti R, Delater A, Fortuit C, et al (2014) Speckle-Tracking analysis of left ventricular systolic function in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 1–5. doi: 10.5603/AIT.a2015.0078
138. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al (1991) [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *Journal of Cardiology* 21:203–214.

139. Watanabe H, Kodama M, Okura Y, et al (2005) Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA* 294:305–307. doi: 10.1001/jama.294.3.305
140. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al (2001) Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 38:11–18.
141. Sharkey SW (2005) Acute and Reversible Cardiomyopathy Provoked by Stress in Women From the United States. *Circulation* 111:472–479. doi: 10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB
142. Ahtarovski KA, Iversen KK, Christensen TE, et al (2014) Takotsubo cardiomyopathy, a two-stage recovery of left ventricular systolic and diastolic function as determined by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. doi: 10.1093/ehjci/jeu004
143. Citro R, Rigo F, D'Andrea A, et al (2014) Echocardiographic Correlates of Acute Heart Failure, Cardiogenic Shock, and In-Hospital Mortality in Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 7:119–129. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.09.020
144. Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, et al (2013) Characterization of predictors of in-hospital cardiac complications of takotsubo cardiomyopathy: Multi-center registry from Tokyo CCU Network. *Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.09.003
145. Fressard D, Manent P, Gautier M, Thevenot F (2012) [Likely injection of neosynephrine on the place of the prostigmine: an adverse effect!]. *Ann Fr Anesth Reanim* 31:86–87. doi: 10.1016/j.annfar.2011.10.004
146. Hessel EA (2016) La cardiomyopathie de Tako-Tsubo et sa pertinence pour l'anesthésiologie: un compte-rendu narratif. *Can J Anaesth* 63:1059–1074. doi: 10.1007/s12630-016-0680-4
147. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, et al (2000) Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 36:1328–1335.
148. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al (2012) A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 367:2471–2481. doi: 10.1056/NEJMoa1207363
149. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al (2015) Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 18:8–27. doi: 10.1002/ehj.424
150. Krishnamoorthy V, Rowhani-Rahbar A, Gibbons EF, et al (2017) Early Systolic Dysfunction Following Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med* 45:1028–1036. doi: 10.1097/CCM.0000000000002404

151. Chen J, Hammoudi N, Benard L, et al (2016) The Probability of Inconstancy in Assessment of Cardiac Function Post-Myocardial Infarction in Mice. *Cardiovasc Pharm Open Access* 5:
152. Cuisinier A, Maufrais C, Payen J-F, et al (2016) Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury: a prospective controlled study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24:91–7. doi: 10.1186/s13049-016-0323-3
153. Yuda S, Sato Y, Abe K, et al (2013) Inter-Vendor Variability of Left Ventricular Volumes and Strains Determined by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography* 31:597–604. doi: 10.1111/echo.12432
154. Franchi F, Faltoni A, Cameli M, et al (2013) Influence of positive end-expiratory pressure on myocardial strain assessed by speckle tracking echocardiography in mechanically ventilated patients. *Biomed Res Int* 2013:918548. doi: 10.1155/2013/918548
155. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al (2010) Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *European Journal of Echocardiography* 11:176–183. doi: 10.1093/ejechocard/jep194
156. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:134–138.
157. Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al (2011) Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med* 39:689–694. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206d2a3
158. Fischer M-O, Balaire X, Le Mauff de Kergal C, et al (2013) Précision diagnostique de l'estimation continue du débit cardiaque par rapport à l'échocardiographie transthoracique. *Can J Anaesth* 61:19–26. doi: 10.1007/s12630-013-0055-z
159. Sawatani S, Mandell G, Kusaba E, et al (1974) Ventricular performance following ablation and prosthetic replacement of right ventricular myocardium. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20 B:629–636.
160. KAGAN A (1952) Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation* 5:816–823.
161. DONALD DE, ESSEX HE (1954) Pressure studies after inactivation of the major portion of the canine right ventricle. *Am J Physiol* 176:155–161.
162. Vieillard-Baron A (2002) Echo-Doppler Demonstration of Acute Cor Pulmonale at the Bedside in the Medical Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1310–1319. doi: 10.1164/rccm.200202-146CC
163. Burch GE, Giles TD, Martinez E (1974) Echocardiographic detection of abnormal motion

- of the interventricular septum in ischemic cardiomyopathy. *Am J Med* 57:293–298.
164. Young AA, Orr R, Smaill BH, Dell'Italia LJ (1996) Three-dimensional changes in left and right ventricular geometry in chronic mitral regurgitation. *Am J Physiol* 271:H2689–700.
 165. Moon MR, Bolger AF, DeAnda A, et al (1997) Septal function during left ventricular unloading. *Circulation* 95:1320–1327.
 166. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, et al (2008) Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 21:1309–1317. doi: 10.1016/j.echo.2008.10.006
 167. The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group, Hjortrup PB, et al (2016) Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Medicine* 42:1695–1705. doi: 10.1007/s00134-016-4500-7
 168. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al (2016) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 43:155–170. doi: 10.1007/s00134-016-4573-3
 169. Rowley G, Fielding K (1991) Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users. *Lancet* 337:535–538.
 170. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al (2011) Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 10:618–625. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70108-9
 171. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al (2011) Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 305:1201–1209. doi: 10.1001/jama.2011.360



Raphaël Cinotti
Nicolas Piriou
Yoann Launey
Thierry Le Tourneau
Maxime Lamer
Adrien Delater
Jean-Noël Trochu
Laurent Brisard
Karim Lakhal
Romain Bourcier
Hubert Desal
Philippe Seguin
Yannick Mallédant
Yvonnick Blanloeil
Fanny Feuillet
Karim Asehnoune
Bertrand Rozec

Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients

Received: 29 January 2015
Accepted: 4 May 2015
Published online: 26 October 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2015

R. Cinotti, N. Piriou, K. Asehnoune, and B. Rozec should be considered as having equal participation in this study.

Take-home message: In severe subarachnoid hemorrhage, speckle tracking evaluation of left ventricle longitudinal function demonstrates the frequent alteration of longitudinal systolic function suggestive of stress cardiomyopathy. In this setting longitudinal function assessment might allow diagnosis of a systolic dysfunction while the classical left ventricular ejection fraction appears preserved.

On behalf of the ATLANRÉA study group.

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-015-4106-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

R. Cinotti · A. Delater · K. Asehnoune (✉)
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex, France
e-mail: karim.asehnoune@chu-nantes.fr
Tel.: (33) 240 08 30 05
URL: <http://www.ATLANREA.org>

R. Cinotti
e-mail: raphael.cinotti@chu-nantes.fr

A. Delater
e-mail: adelater@hotmail.fr

N. Piriou · M. Lamer · J.-N. Trochu
Department of Cardiology and Vascular Diseases, Hospital Guillaume et René Laennec, CHU de Nantes, Boulevard Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain, France

N. Piriou
e-mail: nicolas.piriou@chu-nantes.fr

M. Lamer
e-mail: lamer.maxime@yahoo.com

J.-N. Trochu
e-mail: jeannoel.trochu@chu-nantes.fr

Y. Launey · P. Seguin · Y. Mallédant
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 2 avenue Henri le Guilloux, 35000 Rennes, France

Y. Launey
e-mail: yoann.launey@chu-rennes.fr

P. Seguin
e-mail: philippe.seguin@chu-rennes.fr

Y. Mallédant
e-mail: yannick.malledant@chu-rennes.fr

T. Le Tourneau
Department of Explorations fonctionnelles, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex, France
e-mail: thierry.letourneau@chu-nantes.fr

L. Brisard · K. Lakhal · Y. Blanloeil · B. Rozec
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hospital Guillaume et René Laennec, CHU de Nantes, Boulevard Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain, France

L. Brisard
e-mail: laurent.brisard@chu-nantes.fr

K. Lakhal
e-mail: karim.lakhal@chu-nantes.fr

Y. Blanloeil
e-mail: yvonnick.blanloeil@chu-nantes.fr

B. Rozec
e-mail: bertrand.rozec@chu-nantes.fr

R. Bourcier · H. Desal
Department of Neuroradiology, Hospital Guillaume et René Laennec, CHU de Nantes, Boulevard Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain, France

R. Bourcier
e-mail: romain.bourcier@chu-nantes.fr

H. Desal
e-mail: hubert.desal@chu-nantes.fr

F. Feuillet
EA 4275 “Biostatistique, pharmaco-épidémiologie et mesures subjectives en santé”, Faculté de Pharmacie, Université de Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex 1, France
e-mail: fanny.feuillet@univ-nantes.fr

F. Feuillet
Plateforme de Biométrie, Cellule de
Promotion de la recherche clinique, 1 rue
Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex 1, France

K. Asehnoune
Laboratoire UPRES EA 3826
"Thérapeutiques cliniques et
expérimentales des infections", Faculté de
médecine, Université de Nantes, Nantes,
France

B. Rozec
Institut du thorax, INSERM UMR1087, IRT
UN, 8 quai Moncousu, BP 7072, 44007
Nantes Cedex 1, France

Abstract Purpose: Stress cardiomyopathy is a common life-threatening complication after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). We hypothesized that left ventricular (LV) longitudinal strain alterations assessed with speckle tracking could identify early systolic function impairment. **Methods:** This was an observational single-center prospective pilot controlled study conducted in a neuro-intensive care unit. Forty-six patients with severe SAH with a World Federation of Neurological Surgeons grade (WFNS) $\geq$ III were included. Transthoracic echocardiography (TTE) was performed on day 1, day 3, and day 7 after the patient's admission. A cardiologist blinded to the patient's management analyzed the LV global longitudinal strain (GLS). The control group comprised normal subjects matched according to gender and age. **Results:** On day 1 median (25th–75th percentile) GLS was clearly impaired in SAH patients compared to controls [-16.7 ($-18.7/-13.7$) % versus -20 ($-22/-19$) %, $p < 0.0001$], whereas LVEF was preserved [65

(59–70) %]. GLS was severely impaired in patients with a WFNS score of V versus III–IV [-15.6 ($-16.9/-12.3$) % versus -17.8 ($-20.6/-15.8$) %, $p = 0.008$]. Seventeen (37 %) patients had a severe GLS alteration (> -16 %). In these patients, GLS improved from day 1 [-12.4 ($-14.8/-10.9$) %] to last evaluation [-16.2 ($-19/-14.6$) %, $p = 0.0007$] in agreement with the natural evolution of stress cardiomyopathy. **Conclusions:** On the basis of LV GLS assessment, we demonstrated for the first time that myocardial alteration compatible with a stress cardiomyopathy is detectable in up to 37 % of patients with severe SAH while LVEF is preserved. GLS could be used for sensitive detection of stress cardiomyopathy. This is critical because cardiac impairment remains a major cause of morbidity and mortality after SAH.

Keywords Speckle tracking · 2D strain · Subarachnoid hemorrhage · Stress cardiomyopathy · Takotsubo

Introduction

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) remains a life-threatening condition which occurs mainly in healthy individuals [1]. Its mortality rate has not decreased over the past decade and reaches up to 30 % [1, 2]. Acute transient heart failure, or stress cardiomyopathy, has been widely described in the early phase of SAH [3–5] and remains a cause of prehospital death [6]. Although its pathophysiology is not fully elucidated, it seems that ischemic phenomena are not involved and that sympathetic autonomous system hyperactivity could play a key role [7]. Recent data confirm the link between stress cardiomyopathy and poor neurological outcome [8]. However, classical left ventricle ejection fraction (LVEF) assessment with visual evaluation, the Simpson technique, or assessment of regional wall motion abnormalities bears substantial interobserver variability [9]. Two-dimensional speckle tracking images, or 2D strain, with echocardiography allows one to track a natural myocardial marker within the myocardium (known as

speckle) by standard transthoracic echocardiography (TTE). It provides unique insights into myocardial function such as tissue deformations and strain rate, which is the rate of deformation [10, 11]. Speckle tracking can capture longitudinal, circumferential, and radial strain [10], which are usually not fully assessed by echocardiography. Moreover, longitudinal strain bears very low interobserver variability [10] and provides objective data. This method is more sensitive than classical echographic LVEF evaluation because systolic function impairment could be missed with seemingly normal LVEF [12–15]. In an experimental model of sepsis [15] or in pediatric sepsis [16], speckle tracking could detect early myocardial dysfunction despite preserved LVEF.

In this study, we aimed to evaluate whether speckle tracking could allow more subtle detection of cardiac systolic dysfunction as compared with the standard left ventricular (LV) systolic function assessed with 2D echocardiography in patients with severe SAH. A population of healthy subjects matched for gender and age was used as control.

Methods

We conducted an observational pilot study in one neurosurgical intensive care unit (ICU) (University Hospital of Nantes) from 1 January 2012 to 31 December 2013. The Ethics Committee of the University Hospital of Rennes approved the study (no. 12–44). Written information regarding the study was delivered to the patient's next-of-kin and retrospectively to the patient whenever neurological recovery was deemed appropriate.

Inclusion criteria

Consecutive adults (≥ 18 years) admitted with a severe SAH [1], defined as a World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) grade $\geq III$, were eligible. Diagnosis of aneurysmal SAH was upheld after a brain computed tomography (CT) scan and brain arteriography. Consecutive patients admitted to our ICU for a severe SAH during the 2-year study period were eligible for inclusion.

Exclusion criteria

Patients with a history of cardiac ischemic disease or heart surgery were not eligible. Patients who could not benefit from TTE within the first 24 h after ICU admission were not included. Patients with clinical signs of brain death [17] at the time of inclusion, with a post-traumatic SAH or a cerebral mycotic aneurysm were not eligible. Patients with a low acoustic window or poor-quality images on which to perform 2D speckle tracking were excluded.

SAH management [18]

A brain CT scan confirmed diagnosis of aneurysmal SAH. Aneurysm was further confirmed during an arteriography with an endovascular coiling procedure or a surgical clipping in the first 24 h after the patient's admission. Ventriculostomy was performed by the attending neurosurgeon in case of hydrocephalus. Patients with a Glasgow Coma Score (GCS) ≤ 8 were sedated with a continuous intravenous infusion of fentanyl ($2\text{--}5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) or sufentanil ($0.2\text{--}0.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) and midazolam ($0.2\text{--}0.5 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) and were mechanically ventilated [19]. Cerebral perfusion pressure was maintained at ≥ 60 mmHg with norepinephrine [20]. Intracranial hypertension was defined as an intracranial pressure (ICP) ≥ 25 mmHg and treated with a bolus of mannitol (0.5g kg^{-1}) [19]. If ICP remained elevated after osmotherapy, barbiturates were administered (sodium thiopental) with an intravenous bolus of $2\text{--}3 \text{mg kg}^{-1}$ followed by a continuous infusion of $2\text{--}3 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ [21]. Sedation was stopped when patients were considered

at low risk of intracranial hypertension. Nimodipine was intravenously administered on admission to the ICU ($1\text{--}2 \text{mg h}^{-1}$) and delivered via the enteral feeding tube as soon as enteral nutrition was delivered. Diagnosis of vasospasm was screened with transcranial Doppler twice a day and diagnosis was upheld during arteriography by a trained neuroradiologist [1]. Cardiovascular management was left to the attending physician's discretion depending on classical echographic parameters (LVEF, preload dependency parameters), pulse pressure variations, and central pulse pressure (CPP) [22].

Echocardiographic protocol

TTE was performed with a Vivid S6[®] (General Electrics) equipped with a 2.5-MHz transducer. All echocardiographic off-line analyses were performed by a single cardiologist expert in speckle tracking analysis (N.P.) on an EchoPac[®] (General Electrics). The cardiologist was blinded to the patient's management and outcome.

TTE was performed within the first 24 h after the patient's ICU admission (day 1) and on day 3 and day 7 after ICU admission. One anesthetist with board-certified echocardiographic training and daily practice (R.C.) and one cardiologist (M.L.) performed the TTEs. The following echocardiographic loops were recorded over three cardiac cycle with a high frame rate ($>70 \text{s}^{-1}$): left parasternal long and short axis views, apical two-, three-, four-, and five-chamber views. A recording of tissue Doppler imaging (TDI) of the lateral and septal part of the mitral annulus was performed. Mitral inflow Doppler measurements included early (E) and late (A) peak diastolic velocities and the E/A ratio. Using the five-chamber view, we measured the velocity time integral (VTI) at the level of the left ventricular outflow track.

In order to analyze the right ventricle (RV) a recording of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was performed. A qualitative examination of potential valvular pathologies was finally performed with a color Doppler analysis.

Off-line and strain analysis

The LV thickness and the end-diastolic LV diameter were measured with the time-motion mode in the left parasternal long axis view. The LV ejection fraction (LVEF) was evaluated with the Simpson calculation in the four-chamber and two-chamber views. The systolic S, diastolic E', and A' peak velocities were measured at the septal and lateral aspects of the mitral annulus as well as the E/E' ratio at the lateral aspect of the mitral annulus.

The longitudinal strain was measured in the three-, four-, and two-chamber view allowing the calculation of global longitudinal strain (GLS) according to previously

validated methods, by an expert cardiologist (N.P.) [11]. Strain is a measure of myocardial muscle fiber shortening during contraction and is calculated as the systolic segment shortening between end-systolic (ES) segment length (L) and end-diastolic (ED) length: $\text{strain} = (-L_{\text{ES}} - L_{\text{ED}})/L_{\text{ED}} \times 100\%$. Data are expressed negatively, implying a myocardial fiber shortening: the lower the strain value (i.e., the more negative the value), the greater the fiber shortening and contraction. Regional LV longitudinal strains were also analyzed at base, median, and apex segments. Since there were no data in the literature about speckle tracking in the ICU, we performed a pilot observational study. GLS was analyzed off-line after the patient's discharge, in order to better describe stress cardiomyopathy in the setting of SAH.

Data extraction

Demographic data were recorded. Complications after SAH observed during ICU stay, such as vasospasm, episodes of epilepsy, intracranial hypertension, delayed ischemic deficits [23], cardiac failure, length of mechanical ventilation, ICU length of stay or in-ICU death were also recorded. An electrocardiogram was systematically performed on the patient's arrival and anomalies were recorded. Blood samples were obtained on the patient's arrival to measure high sensitivity troponin-T (Hs troponin-T) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Finally when collecting TTE measurements, we also recorded heart rate (HR), systolic arterial pressure (SAP), mean arterial pressure (MAP), diastolic arterial pressure (DAP), and ICP.

Study aims

The primary aim of the study was to compare the GLS pattern of stress cardiomyopathy after SAH with LVEF values. Secondary aims were to evaluate the correlations between GLS, LVEF, NT-proBNP, Hs troponin-T. An exploratory analysis was performed on general ICU events or echocardiographic parameters (GLS included) to evaluate the risk factors for poor neurological outcome, 3 months after the onset of SAH. The neurological outcome was assessed with the modified Rankin scale (mRS) score, 3 months after the onset of SAH by phone call by one anesthetist (R.C.) [24, 25]. An mRS score of 1–3 was considered a good clinical outcome and a score of 4–6 was considered a poor outcome [24].

Control population

In order to verify that our findings were specific of SAH, we randomly matched two SAH patients for one healthy

subject, according to age and gender. Healthy subjects were free of moderate to severe cardiac co-morbidities. They could be included in the presence of cardiovascular risk factors (chronic hypertension, hypercholesterolemia). This control group comprised healthy relatives from a family mitral valve prolapse-screening project (PHRC-IR12-0143). Patients were in spontaneous ventilation, in steady hemodynamic state, and without any mitral valve abnormality.

Statistical analysis

Continuous data are expressed as mean ($\pm$ standard deviation) or median (25th–75th percentile) accordingly. Categorical data are expressed as N (%). Parametric and non-parametric values were compared using the Student t test and Mann–Whitney test, respectively, or the Kruskal–Wallis test with Dunn's test for intergroup comparison. Categorical values were compared with the Chi-square test or the Fisher test. Pearson's r was used for assessing correlations between variables. Regarding the exploratory analysis of poor neurological outcome, exact logistic regression analysis, adapted to small sample size, was used to examine the effect of multiple risk factors (age, sex, Fisher grade, WFNS grade, interventional therapy, ICP hypertension, LVEF, and strain data) on neurological outcome. Since no data are available in the current literature regarding LV GLS assessment in adult patients undergoing mechanical ventilation, sample size calculation was not possible. We therefore performed a 2-year pilot study. Values were statistically significant with a p value less than 0.05. Statistical analyses were performed with GraphPad Prism® software and SAS® software (SAS 9.3, Institute, Cary, NC).

Results

Study population

During the study period, 61 patients were eligible and 46 were included in the analysis. Five patients were not included because of previous cardiac history (myocardial infarction, heart surgery), because diagnosis of aneurysmal SAH was not upheld (moyamoya disease, subarachnoid hemorrhage sine materia), or clinical brain death at the time of inclusion. Three patients were not included because no investigator was available. After off-line speckle tracking analysis, seven patients were excluded because of poor echographic examination quality. Finally, 46 patients were analyzed. Six (13 %) patients had a WFNS grade of III, 18 (39 %) had a WFNS grade of IV, and 22 (48 %) a WFNS grade of V. Demographic data are shown in Table 1.

Table 1 Baseline characteristics of the 46 patients

	Overall population, N = 46	GLS ≤ -16 %, N = 29 (63 %)	GLS > -16 %, N = 17 (37 %)	P value
Age (years)	55 (48–64)	57 (50–64)	53 (42–66)	0.2
Sex (male/female)	22/24	14/15	8/9	1
BMI	25 (23–29)	25 (22–29)	24 (23–30)	0.7
SAPS II	42 (34–50)	42 (34–50)	47 (41–54)	0.08
SOFA score	8 (6–9)	8 (5–9.5)	8 (7.5–9)	0.9
WFNS grade				0.1
III	6	5	1	
IV	18	13	5	
V	22	11	11	
Fisher grade				0.4
II	1	0	1	
III	6	3	3	
IV	39	26	13	
Distribution of cerebral aneurysms				0.9
Middle cerebral artery	9	5	4	
Carotid artery	11	7	4	
Anterior communicating artery	11	8	3	
Posterior cerebral arteries	10	6	4	
Other	5	3	2	
Personal history				0.2
Hypertension	13	9	4	
Smoking	19	10	9	
Alcohol abuse	11	9	2	
Chronic medication before SAH				1
Beta-blockers	4	3	1	
Diuretics	5	3	2	
ACE inhibitors	8	6	2	

Baseline characteristics of patients suffering from an aneurysmal subarachnoid hemorrhage with a World Federation of Neurological Surgeons score $\geq$ III. Patients are displayed in two groups, one with a preserved GLS ≤ -16 % and one with an impaired GLS > -16 %. Continuous data are expressed as median (25th–75th percentile) and nominal data as N (%)

SAPS II simplified acute physiologic score, SOFA sequential organ failure assessment, BMI body mass index, ACE angiotensin converting enzyme, SAH aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Echocardiographic and speckle tracking data

Complete echocardiographic data at admission are shown in Table 2. On day 1, the median LVEF was 65 (58–70) %. Five (10 %) patients had an LVEF ≤ 50 %. The median GLS was -16.7 ($-18.7/-13.7$) % (Fig. 1, supplemental data 1 and 2). Seventeen (37 %) patients had a severe GLS impairment > -16 %. GLS was significantly impaired in the group of patients with a WFNS grade of V as compared with patients with a WFNS grade of III–IV [respectively -15.6 ($-16.9/-12.3$) % versus -17.8 ($-20.6/-15.8$) %, $p = 0.008$], and both groups had worse GLS values than the control group (Fig. 2). Ten (45 %) patients of the WFNS V group and 8 (32 %) of the WFNS III–IV group had a severe GLS impairment (> -16 %). Owing to the combined high mortality of patients, patient's discharge, or insufficient echographic images quality, day 3 and day 7 GLS data were pooled in 24 patients. Overall, there was no significant GLS improvement over time -17.9 ($-20.4/-15.4$) % ($p = 0.1$). However in the subgroup of patients with a severe GLS impairment (> -16 %, $N = 17$), GLS significantly improved from day 1 [-12.4

($-14.8/-10.9$) %] to last evaluation [-16.2 ($-19/-14.6$) %, $p = 0.0007$] (Fig. 3). LVEF was not significantly modified on days 3–7 [60 (55–70)], compared to day 1 [65 (58–70), $p = 0.3$].

A regional analysis of longitudinal strain was performed on day 1 in 704 segments out of 782 (Fig. 1). LV longitudinal regional strain values displayed a significant gradient between base [-13.5 ($-16.6/-9.6$) %], median [-15.9 ($-17.9/-13.7$) %], and apex segments [-20 ($-23.6/-15.9$) %] ($p = 0.002$ and $p = 0.001$, respectively). There were no association between the aneurysm location and GLS ($p = 0.7$).

Comparison with the control group

Twenty-six subjects were included. Seventeen control (65 %) patients were female and nine (35 %) were male. Three (11.5 %) subjects were treated for chronic hypertension ($p = 0.1$, compared to SAH patients). The median age of the control group was 54 (42–63) and did not differ compared to SAH patients ($p = 0.5$). LVEF was higher in the SAH group [65 (58–70) %] than in the control group

Table 2 Cardiac and echocardiographic data in 46 patients on day 1 after ICU admission

Clinical parameters	Overall population, <i>N</i> = 46	GLS $\leq -16\%$, <i>N</i> = 29 (63 %)	GLS $> -16\%$, <i>N</i> = 17 (37 %)	<i>P</i> value
Heart rate (beats min ⁻¹)	77 (63–84)	75 (58–82)	79 (70–88)	0.08
Mean blood pressure (mmHg)	80 (74–90)	78 (74–87)	87 (76–98)	0.09
Norepinephrine (days)	4 (2–7)	4 (1.5–7)	5 (2–7)	0.4
Thiopental <i>N</i> (%)	21 (45)	11 (38)	10 (59)	0.2
Cardiac biomarkers				
Hs troponin-T ($\mu\text{g L}^{-1}$)	24 (11–143)	17.5 (8–117)	80 (19–324)	0.03
NT pro-BNP (pg mL ⁻¹)	307 (182–952)	255 (161–722)	602 (270–1979)	0.06
EKG events <i>N</i> (%)	17 (37)	7 (24)	10 (59)	0.02
Echocardiography				
LVEF (%)	65 (59–70)	68 (65–72)	58 (44–66)	0.0004
Global longitudinal strain (%)	-16.7 (-18.3/-13.8)	-	-	
Mitral in-flow E wave (m s ⁻¹)	0.7 (0.6–0.8)	0.76 (0.68–0.88)	0.72 (0.53–0.78)	0.07
Mitral in-flow A wave (m s ⁻¹)	0.6 (0.5–0.7)	0.62 (0.50–0.73)	0.57 (0.52–0.84)	0.9
Mitral in-flow E/A ratio	1.2 (0.9–1.4)	1.3 (0.9–1.5)	0.9 (0.8–1.2)	0.07
TAPSE (mm)	23 (20–27)	25 (21–28)	22 (16–25)	0.04
Tissue Doppler imaging at the lateral corner of the mitral annulus				
S wave (m s ⁻¹)	0.09 (0.06–0.12)	0.1 (0.08–0.13)	0.06 (0.04–0.1)	0.007
E' (m s ⁻¹)	0.10 (0.08–0.12)	0.11 (0.09–0.13)	0.09 (0.07–0.1)	0.02
A' (m s ⁻¹)	0.10 (0.08–0.12)	0.11 (0.09–0.12)	0.08 (0.08–0.11)	0.09
Tissue Doppler imaging at the septal corner of the mitral annulus				
S wave (m s ⁻¹)	0.08 (0.05–0.11)	0.08 (0.07–0.11)	0.05 (0.04–0.09)	0.01
E' (m s ⁻¹)	0.08 (0.06–0.10)	0.09 (0.07–0.11)	0.06 (0.05–0.08)	0.003
A' (m s ⁻¹)	0.10 (0.08–0.12)	0.1 (0.09–0.13)	0.08 (0.05–0.1)	0.01
Lateral E/E' ratio	7 (5–9)	7 (5.6–8.5)	7.7 (5.1–11.5)	0.9
Septal E/E' ratio	9 (7–11)	8.7 (6.8–11.4)	9.5 (8.8–11.1)	0.3

Baseline cardiac and echocardiographic data. Continuous data are expressed as median (25th–75th percentile) and nominal data as *N* (%). Mann–Whitney test for continuous data. Fisher exact test for nominal data

Hs troponin-T hypersensitive troponin-T, NT-Pro BNP N-terminal-pro brain natriuretic peptide

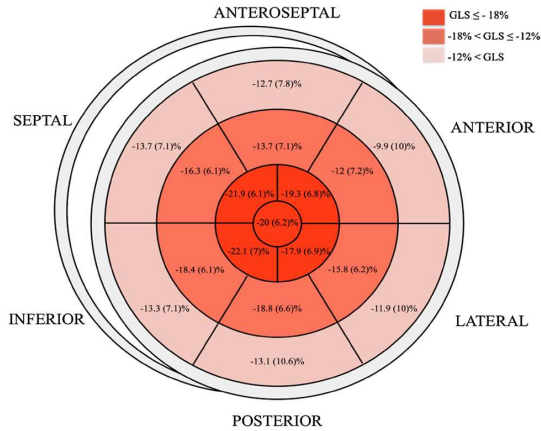


Fig. 1 Bull's-eye representation of the left ventricle regional longitudinal strain on day 1 after the patient's admission for severe SAH. The median GLS was -6.7 ($-18.7/-13.7$) %. Mean ($\pm$ standard deviation) regional longitudinal strain values for each of the left ventricle segments in 46 patients with severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The *outer circle* represents the basal segments of the left ventricle, the *middle circle* represents the median segments and the *inner circle* represents the left ventricle apex. Analysis was performed in 704 out of 782 segments. There is a significant gradient between the segments of the base and the apical segments, which have preserved strain values. Mann–Whitney test

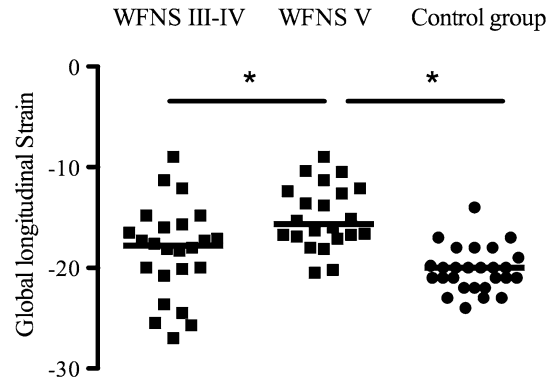


Fig. 2 Global longitudinal strain according to the WFNS score. Patients with a WFNS score of III–IV have a significantly improved global longitudinal strain, compared to patients with a score of V. Both groups display impaired strain, compared to the control group. Kruskal–Wallis test with Dunn's test for intergroup comparison. $*p < 0.005$

[61 (58–65) %, $p = 0.003$]. However GLS was more impaired in the SAH group [-16.7 ($-18.7/-13.7$) %] than in the control group [-20 ($-22/-19$) %, $p < 0.0001$] (Fig. 2). There was a significant regional strain gradient between the base, median, and apex

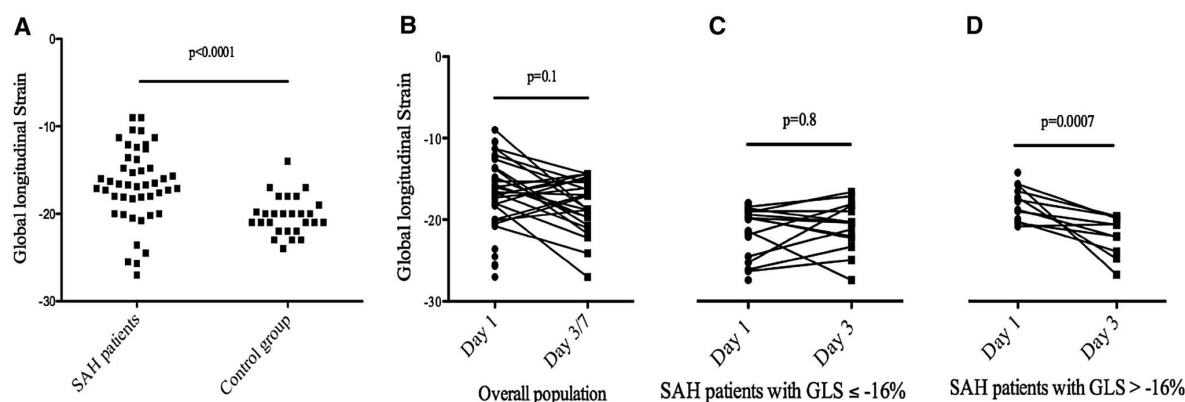


Fig. 3 GLS evolution over time in the SAH population. In the overall population, GLS was significantly impaired, compared to the control group (a). There was a non-significant GLS improvement over time in the overall population (b) or in the patients with a

preserved GLS at baseline (c). In the subgroup of patients with a severe GLS impairment at baseline (d), there is a significant increase over time which is consistent with stress cardiomyopathy. Mann-Whitney test

segments in the control cohort ($p = 0.001$ and $p = 0.002$, respectively).

Intra- and interobserver variability of GLS measurements

Five (11 %) patients were randomly assigned to assess variability. Interobserver variability was 8 % and intraobserver variability was 3 %.

Biomarkers and electrocardiographic findings on admission

On ICU admission median Hs troponin-T was 24 (11–143) $\mu\text{g L}^{-1}$ and median NT-proBNP was 307 (182–952) pg mL^{-1} (Table 2). The EKG events recorded were paroxysmal atrial fibrillation and flutter in 4 (9 %) patients, premature ventricular beat in 3 (6 %), branch block in 4 (9 %), negative T waves in 7 (15 %), negative ST segment in 4 (9 %), and positive ST segment in 1 (2 %) patient. Seventeen (37 %) patients displayed at least one EKG event. Patients in the GLS > -16 % group displayed significantly more EKG events than in the group with GLS ≤ -16 % ($p = 0.02$) (Table 2).

Exploratory analysis: in-ICU complications and outcomes

Thirteen patients died in the ICU (28 %). We found no association between norepinephrine infusion or thiopental administration, which could alter loading conditions, and GLS (Table 2). Three months after the SAH onset, 19 (41 %) patients had a favorable neurologic outcome

(mRS 1–3) and 27 (59 %) had a poor neurologic outcome (mRS 4–6). In univariate analysis, factors associated with a poor neurologic outcome were a poor WFNS grade, episode of intracranial hypertension, and administration of thiopental. Neither GLS, LVEF, nor other echographic parameters such as systolic S wave or diastolic parameters were independently associated with the neurological outcome. In multivariate analysis, only intracranial hypertension remained as a risk factor associated with poor neurological outcome, with a very large interval of confidence [OR = 20.3 (3.8–153.9), $p < 0.0001$]. These data should therefore be interpreted with caution.

Discussion

We describe for the first time myocardial longitudinal strain alterations in patients with severe SAH compared to controls. Up to 37 % of patients have severe GLS impairment, which improves promptly in agreement with the evolution of stress cardiomyopathy. Interestingly, longitudinal strain allows sensitive detection of systolic function impairment with preserved LVEF.

LV contraction during systole is a complex phenomenon [11]. First, longitudinal myocardial fibers are contracted. Second, a circumferential contraction is observed leading to a rotation and twist movement of the LV. Finally, these movements lead to a radial LV thickening. In the setting of cardiomyopathy, several data demonstrate that GLS is altered with preserved LVEF aortic valve stenosis [12, 13], heart failure [14], and amyloidosis [11]. The fact that we found preserved LVEF with altered GLS is in accordance with the diagnosis of stress cardiomyopathy. There is also growing evidence that systolic short-term alterations are associated with

poor outcome after SAH [8]. Strain could therefore be a valuable approach to enhance diagnosis and maybe cardiac management in the future.

There are currently very few data in the literature regarding LV strain values in patients under mechanical ventilation and the accurate threshold defining GLS impairment in the ICU remains unknown. In the cardiology literature, the cutoff defining impaired GLS is $>-18\%$: in a large nationwide cohort of 1266 patients without known heart diseases and diabetes [26], overall strain was -18.4% . In another cohort of 250 patients [27], overall strain was -18.7% . The lower limit of normal values is generally considered at the threshold of -16% . When we started our study, no data were available about speckle tracking in the ICU. We developed a cohort matched with age, gender, and minor cardiac comorbidities in order to “mimic” SAH patients. Although these patients were not under mechanical ventilation or receiving catecholamine treatments, which alter loading conditions [28], we used our cohort to compare GLS and regional gradients. To the best of our knowledge, only one study was published with general ICU patients [29]. In this 20 ICU patient cohort under mechanical ventilation with various conditions [29], GLS was preserved (-18.3%). All these elements strongly suggest that strain impairment described in the current results is specific of SAH, unlike strain regional gradient. Second, and importantly, there was a clear GLS improvement over time in the group of patients with severe GLS impairment (Fig. 3). This feature is highly suggestive of stress cardiomyopathy [30–32]. Altogether our data suggest a stress cardiomyopathy in up to 37 % of severe SAH patients and that speckle tracking analysis could be a sensitive tool to detect moderate systolic impairment when classical LVEF could be inaccurate in this setting. However, and until further data are available, LVEF is the best tool to trigger specific therapies in case of cardiogenic shock.

Other echographic parameters displayed anomalies. The mitral systolic S wave assessed by Doppler tissue imaging is decreased. This is congruent with the fact that there is an LV strain impairment of basal segments and other authors already pointed out LV basal dyskinesia [3]. The major drawback of the S wave is that it provides systolic function data in a very narrow area, unlike strain which provides global LV data. There were significantly more relaxation alterations in patients with severe GLS impairment (Table 2), in natural accordance with systolic dysfunction. Nonetheless, filling pressures evaluated with the E/E' ratio were comparable in both groups (Table 2) and patients with severe GLS impairment did not display more pulmonary edema.

Our study has several limitations. Although we excluded patients with major cardiac history, it is always possible that chronic heart failure was missed. However, in our cohort, no patient displayed echographic patterns compatible with a chronic heart failure such as segmental

dyskinesia, dilated or hypertrophic cardiomyopathy, or valve dystrophy. Furthermore the increase of cardiac biomarkers and the GLS improvement over time are in accordance with the current definition of stress cardiomyopathy [33]. We therefore strongly believe that we described stress cardiomyopathy features in the SAH setting without being misled by chronic asymptomatic heart failure. In the subgroup of patients with preserved GLS ($\leq -16\%$), 9 (31 %) had a past history of chronic hypertension, which can per se induce GLS impairment [11]. The diagnosis of stress cardiomyopathy in this subgroup is challenging with GLS. However recent data suggest that in well-treated patients with chronic hypertension, strain is not impaired compared to controls [34]. Our choice of control group is also questionable because patients were not under mechanical ventilation. We cannot rule out that our findings in SAH patients are, at least in part, explained by mechanical ventilation. Also, some subjects in the control cohort were treated for chronic hypertension, which could impair GLS. These aspects could generate discrepancies between the groups. Finally, we cannot ascertain the absence of link between patient's outcome or in-ICU events and strain alterations. Moreover, because of the small sample size of our population, the analysis of risk factors of poor neurological outcome should be interpreted with great caution.

Conclusion

Severe SAH patients display GLS impairment with prompt recovery, along with moderate elevation of cardiac biomarkers, suggesting that stress cardiomyopathy is present. GLS is impaired even in the context of preserved LVEF, which is congruent with previous data in various settings (aortic stenosis, amyloidosis). As this study is mainly observational, no definitive conclusion can be drawn regarding the consequences of GLS alterations on the patient's outcome. Also, the present pilot observational study does not allow modification of the current management of SAH patients. However, considering the lack of clear guidelines of SAH-induced stress cardiomyopathy management, further studies could delineate the exact place of strain in the management of SAH in ICU.

Acknowledgments This study was supported in part by a grant from the Clinical Research Hospital Program (PHRC) of the French Ministry of Health (PHRC-I RC12-0143 in 2012), and a grant from the Fédération Française de Cardiologie (no R11065NN-RAK11093NNA in 2012). T. le Tourneau was supported by INSERM (INSERM Translational Research Grant 2012–2016).

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors have no conflict of interest to declare about this work.

References

- Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al (2012) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 43:1711–1737. doi: [10.1161/STR.0b013e3182587839](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839)
- Macdonald RL, Diringer MN, Citerio G (2014) Understanding the disease: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 40:1940–1943. doi: [10.1007/s00134-014-3483-5](https://doi.org/10.1007/s00134-014-3483-5)
- Papanikolaou J, Makris D, Karakitsos D et al (2012) Cardiac and central vascular functional alterations in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 40:223–232. doi: [10.1097/CCM.0b013e31822e9fab](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822e9fab)
- Sugimoto K, Watanabe E, Yamada A et al (2008) Prognostic implications of left ventricular wall motion abnormalities associated with subarachnoid hemorrhage. *Int Heart J* 49:75–85
- Naidech AM (2005) Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 112:2851–2856. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.533620)
- Deasy C, Bray JE, Smith K et al (2011) Out-of-hospital cardiac arrests in young adults in Melbourne, Australia—adding coronal data to a cardiac arrest registry. *Resuscitation* 82:1302–1306. doi: [10.1016/j.resuscitation.2011.05.031](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.05.031)
- Banki NM, Kopelnik A, Dae MW et al (2005) Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 112:3314–3319. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.558239)
- van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R et al (2014) Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome. *Neurology* 82:351–358. doi: [10.1212/WNL.000000000000057](https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000057)
- McGowan JH, Cleland JGF (2003) Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 146:388–397. doi: [10.1016/S0002-8703\(03\)00248-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00248-5)
- Leung DY, Ng ACT (2010) Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ* 19:161–174. doi: [10.1016/j.hlc.2009.11.006](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2009.11.006)
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H et al (2010) Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 23:351–369. doi: [10.1016/j.echo.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.02.015); (quiz 453–455)
- Bauer F, Mghaieth F, Dervaux N et al (2008) Preoperative tissue Doppler imaging differentiates beneficial from detrimental left ventricular hypertrophy in patients with surgical aortic stenosis. A postoperative morbidity study. *Heart* 94:1440–1445. doi: [10.1136/hrt.2007.121442](https://doi.org/10.1136/hrt.2007.121442)
- Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H et al (2006) Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 19:1238–1244. doi: [10.1016/j.echo.2006.04.041](https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.04.041)
- Liu Y-W, Tsai W-C, Su C-T et al (2009) Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 15:782–789. doi: [10.1016/j.cardfail.2009.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.05.006)
- Hestenes SM, Halvorsen PS, Skulstad H et al (2014) Advantages of strain echocardiography in assessment of myocardial function in severe sepsis. *Crit Care Med* 1:e432–e440. doi: [10.1097/CCM.0000000000000310](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000310)
- Basu S, Frank LH, Fenton KE et al (2012) Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatr Crit Care Med* 13:259–264. doi: [10.1097/PCC.0b013e3182288445](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182288445)
- Shemie SD, Hornby L, Baker A et al (2014) International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med* 40:788–797. doi: [10.1007/s00134-014-3242-7](https://doi.org/10.1007/s00134-014-3242-7)
- Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J et al (2011) Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocrit Care* 15:211–240. doi: [10.1007/s12028-011-9605-9](https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9)
- Rondeau N, Cinotti R, Rozec B et al (2012) Dobutamine-induced high cardiac index did not prevent vasospasm in subarachnoid hemorrhage patients: a randomized controlled pilot study. *Neurocrit Care* 17:183–190. doi: [10.1007/s12028-012-9732-y](https://doi.org/10.1007/s12028-012-9732-y)
- Le Roux P, Menon DK, Citerio G et al (2014) Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care. *Intensive Care Med* 40:1189–1209. doi: [10.1007/s00134-014-3369-6](https://doi.org/10.1007/s00134-014-3369-6)
- Roberts I, Sydenham E (2012) Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD000033. doi: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858)
- Taccone FS, Citerio G, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring (2014) Advanced monitoring of systemic hemodynamics in critically ill patients with acute brain injury. *Neurocrit Care* 21(Suppl 12):38–63. doi: [10.1007/s12028-014-0033-5](https://doi.org/10.1007/s12028-014-0033-5)
- Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL (2011) Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* 42:924–929. doi: [10.1161/STROKEAHA.110.597914](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597914)
- Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP et al (2012) Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 380:44–49. doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60724-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60724-7)
- Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C et al (2011) Simplified modified Rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke* 42:2276–2279. doi: [10.1161/STROKEAHA.111.613273](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.613273)
- Dalen H, Thorstensen A, Aase SA et al (2010) Segmental and global longitudinal strain and global rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 11:176–183. doi: [10.1093/ejehocardi/jep194](https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep194)
- Marwick TH, Leano RL, Brown J et al (2009) Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:80–84. doi: [10.1016/j.jcmg.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.12.007)

28. Renner J, Cavus E, Gruenewald M et al (2008) Myocardial performance index during rapidly changing loading conditions: impact of different tidal ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 25:217–223. doi: [10.1017/S0265021507002967](https://doi.org/10.1017/S0265021507002967)
29. Franchi F, Faltoni A, Cameli M et al (2013) Influence of positive end-expiratory pressure on myocardial strain assessed by speckle tracking echocardiography in mechanically ventilated patients. *Biomed Res Int* 2013:918548. doi: [10.1155/2013/918548](https://doi.org/10.1155/2013/918548)
30. Mansencal N, Abbou N, Pillière R et al (2012) Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 103:1020–1024. doi: [10.1016/j.amjcard.2008.12.015](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.015)
31. Heggemann F, Weiss C, Hamm K et al (2009) Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 10:760–764. doi: [10.1093/ejehocardi/jep062](https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jep062)
32. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P et al (2011) Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 306:277–286. doi: [10.1001/jama.2011.992](https://doi.org/10.1001/jama.2011.992)
33. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T (2008) Tako-Tsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 118:2754–2762. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012)
34. Celic V, Tadic M, Suzic-Lazic J et al (2014) Two- and three-dimensional speckle tracking analysis of the relation between myocardial deformation and functional capacity in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 113:832–839. doi: [10.1016/j.amjcard.2013.11.031](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.031)

Dobutamine-Induced High Cardiac Index did not Prevent Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Randomized Controlled Pilot Study

Nelly Rondeau · Raphaël Cinotti · Bertrand Rozec · Antoine Roquilly ·
Hervé Floch · Nicolas Groleau · Patrick Michel · Karim Asehnoune ·
Yvonnick Blanloeil

Published online: 24 July 2012
© Springer Science+Business Media, LLC 2012

Abstract

Background Prevention of vasospasm is a challenging issue in subarachnoid hemorrhage (SAH) patients and the objective is to compare high dobutamine-induced cardiac index (CI) and high norepinephrine-induced hypertension for the prevention of vasospasm in SAH patients.

Methods Single center, single blind, controlled randomized study. Patients hospitalized in intensive care unit (ICU) for a moderate to severe SAH (WFNS grade ≥ 2) were randomized to receive dobutamine to reach a 25 % increase in cardiac index or norepinephrine to reach a mean arterial pressure ≥ 100 mmHg. Norepinephrine could be

used in the dobutamine group to maintain a cerebral pressure perfusion ≥ 60 mmHg. Primary endpoint was the incidence of angiographic vasospasm in the first 14 days in the ICU setting, which was upheld by a cerebral arteriography. Secondary endpoints were the incidence of delayed ischemic deficits, duration of mechanical ventilation, and ICU length of stay (LOS).

Results During the 3-year study, 41 patients were randomized. Six patients were excluded—3 because of consent withdrawal and 3 who did not receive the assigned treatment. Respectively, 17 and 18 patients in the dobutamine and the norepinephrine group were kept in analysis. Five (28 %) patients in the dobutamine group and 5 (27 %) patients in the norepinephrine group developed vasospasm

Nelly Rondeau and Raphaël Cinotti have equal participation in this work.

N. Rondeau · R. Cinotti · B. Rozec · N. Groleau · P. Michel ·
Y. Blanloeil (✉)
Service Anesthésie-Réanimation, Hôpital Guillaume
et René Laennec, Boulevard Jacques Monod,
Centre Hospitalo-Universitaire, 44093 cedex Nantes, France
e-mail: yvonnick.blanloeil@chu-nantes.fr

N. Rondeau
e-mail: nelly.rondeau@chu-nantes.fr

R. Cinotti
e-mail: raphael.cinotti@chu-nantes.fr

N. Groleau
e-mail: nicolas.groleau@chu-nantes.fr

P. Michel
e-mail: patrick.michel@chu-nantes.fr

B. Rozec
Institut du thorax, INSERM UMR1087 IRT, UN 8 quai
Moncousu, BP 7072, 44007 Nantes Cedex 1, France
e-mail: bertrand.rozec@chu-nantes.fr

A. Roquilly · K. Asehnoune
Service Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu,
Centre Hospitalo-Universitaire, 44093 cedex Nantes, France
e-mail: antoine.roquilly@chu-nantes.fr

K. Asehnoune
e-mail: karim.asehnoune@chu-nantes.fr

A. Roquilly · K. Asehnoune
EA 3826 «Thérapeutiques cliniques et expérimentales des
infections», Faculté de médecine, Université de Nantes,
1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex 1, France

H. Floch
Service Réanimation chirurgicale, Hôpital de La Cavale
Blanche, Boulevard Tanguy Prigent,
Centre Hospitalo-Universitaire, 29609 Brest Cedex, France
e-mail: herve.floch@chu-brest.fr

in ICU ($p = 1$). Seven (41 %) patients presented a delayed ischemic deficit in the dobutamine group and 9 (50 %) in the norepinephrine group ($p = 0.24$). Duration of mechanical ventilation was 8 [0.5–11.5] days in the dobutamine group and 19 [2.7–23] days in the norepinephrine group ($p = 0.01$). ICU LOS was 11 [6–15] days in the dobutamine group and 21 [9–28] days in the norepinephrine group ($p = 0.01$).

Conclusion As compared to norepinephrine-induced hypertension, dobutamine-induced high CI did not reduce the rate of vasospasm in SAH patients. Dobutamine may reduce durations of mechanical ventilation and ICU LOS.

Keywords Dobutamine · Catecholamine · Vasospasm · Subarachnoid hemorrhage · Neuro-intensive care

Introduction

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a life-threatening condition with an incidence varying from 2.0 cases per 100,000 in China to 22.5 cases per 100,000 in Finland [1]. This condition is a major source of death or severe disability for patients and remains an economic burden for health care systems [1, 2].

Vasospasm is a major complication in SAH patients, reaching up from 30 to 70 % of patients in the first 14 days [1]. Vasospasm induces cerebral ischemia which contributes to the poor neurologic prognosis of SAH. To date, nimodipine is the sole drug recommended to decrease vasospasm-induced cerebral ischemia [1]. Firlik et al. [3] showed that a cerebral blood flow (CBF) below $20 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ induces cerebral ischemia in the setting of SAH. Insuring a minimal CBF within vasospasm is thus a promising target to improve the neurologic recovery of SAH patients. In this setting, triple H therapy, which associates hemodilution, hypertension, and hypervolemia, has been proposed two decades ago [4]. To date, efficacy of triple-H therapy remains controversial, but is still recommended [1]. In a study including moderate to severe forms of SAH, Muench et al. [5] found that vasopressor-induced hypertension increased CBF and cerebral tissue oxygenation as compared to hemodilution or hypervolemia. Despite the risk of cerebral bleeding, hypertension may be the most promising aspect of triple H therapy [6] and norepinephrine is widely used in SAH patients to insure an optimal Cerebral Perfusion Pressure (CPP).

In the setting of documented vasospasm, Joseph et al. [7] confirmed that norepinephrine could increase both mean arterial pressure (MAP) and CBF. In the same study, cardiac index and CBF increased with dobutamine in spite of a slight decrease of MAP. In this cohort of SAH patients

with vasospasm, a 46 % cardiac index (CI) increase induced by dobutamine infusion, increased CBF significantly. Therefore, CI increase seems to be an interesting therapy to sustain CBF in SAH patients with vasospasm. We hypothesised that dobutamine-induced CI increase could prevent vasospasm in severe SAH patients as compared to norepinephrine-induced hypertension.

Methods

Study Population

We conducted a single center-controlled randomized single blind study in a neurosurgical intensive care unit (ICU) of a French University hospital from January 2005 to December 2007. This protocol was approved by the institutional review board of Nantes, France. Patients were enrolled when a next-of-kin provided written informed consent. Retrospective consent, when available, was obtained from patients.

Patients

Patients admitted in the ICU for an aneurysmal SAH confirmed by a brain CT-scan, with a World Federation of Neuro-Surgeon (WFNS) grade ≥ 2 , 18–80 year old and with an expected ICU length of stay (LOS) $\geq 48 \text{ h}$, were potentially eligible to this study. Definitive inclusion was obtained after the aneurysm coiling procedure in the 24 h following ICU admission.

Exclusion criteria were as follows: patients with the history of chronic heart failure or atrial fibrillation, post-traumatic SAH, life-threatening intra-cranial hypertension at inclusion defined as an intra-cranial pressure $\geq 25 \text{ mmHg}$ [8], patients expected to survive less than 24 h at arrival. Patients were also excluded whenever catecholamine other than dobutamine or norepinephrine were used or if patients had a history of allergy to dobutamine.

Study Protocol

In the dobutamine group, dobutamine was administered with posology ranging from 3 to $30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ until sedation discontinuation and for a maximum duration of 14 days. The dose was tapered to reach a 25 % increase in CI. CI was monitored by a PICCO® (PULSION Medical System). When CPP was $\leq 60 \text{ mmHg}$, norepinephrine was infused to increase MAP.

In the norepinephrine group, norepinephrine was delivered to reach a MAP $\geq 100 \text{ mmHg}$ during 14 days until sedation discontinuation or ICU discharge. Patients were included after the aneurysm coiling was performed.

Dobutamine and norepinephrine were started after the coiling procedure to avoid a potential increase of blood pressure which could major the risk of rebleeding.

Standard of Care [9]

Patients with a Glasgow Coma Score (GCS) ≤ 8 were sedated with a continuous intravenous infusion of fentanyl ($2\text{--}5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) and midazolam ($0.2\text{--}0.5 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$) and were mechanically ventilated. Sedation was stopped when patients were considered as low risk of intra-cranial hypertension. Diagnosis of aneurysmal SAH was confirmed by a brain CT-scan. The aneurysm was secured during an arteriography with an endovascular coiling in the first 24 h. Ventriculostomy was performed by a neurosurgeon in the presence of hydrocephalus on a brain CT-scan. CPP was maintained ≥ 60 mmHg with norepinephrine. Intra-cranial hypertension was defined as an intra-cranial pressure (ICP) ≥ 25 mmHg and treated by a bolus of mannitol (0.5g/kg) [8]. Mannitol was used in the setting of plasmatic osmolality $< 320 \text{ mosm kg}^{-1}$ after exclusion of central venous pressure $< 4\text{--}6$ mmHg (hypovolemia). If ICP remained elevated after osmotherapy, barbiturates were added (sodium thiopental) with an intravenous bolus of $2\text{--}3 \text{mg kg}^{-1}$ followed by a continuous infusion of $2\text{--}3 \text{mg kg}^{-1} \text{h}^{-1}$. Nimodipine was intravenously administered at admission in the ICU first ($1\text{--}2 \text{mg h}^{-1}$). As soon as enteral feeding was started, nimodipine was administered via the enteral feeding tube at a 360mg day^{-1} posology during 21 days [9]. Screening of vasospasm was made once a day by Trans-Cranial Doppler (TCD) of the middle cerebral artery [9]. An arteriography was performed whenever mean artery flow velocity assessed by TCD was 50 % higher than on the first day, or above 120cm s^{-1} [9]. Arteriography was also performed in the case of an unexplained fever or of a new neurologic deficit.

Primary Outcome

The primary outcome was the incidence of vasospasm defined as the angiographic narrowing of cerebral arteries diameter in the first 14 days in the ICU setting [1]. The radiologist was blinded to the treatment arm.

Secondary Endpoints

Secondary endpoints were in ICU mortality, length of mechanical ventilation and ICU length of stay (LOS), incidence of delayed ischemic deficits, and catecholamine side effects (arrhythmia, blood pressure lowering in the dobutamine group, and myocardial infarction). Delayed ischemic deficits were defined as cerebral infarction identified on CT or MRI, after exclusion of procedure-related infarctions, in the ICU setting [10].

Data Collection

Demographic data (age, sex, Simplified Acute Physiologic score II—SAPS II, WFNS score, aneurysm localization, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at inclusion), length of mechanical ventilation, and duration of stay in the ICU were recorded. The following hemodynamic items were recorded daily at 8:00 AM: MAP, CI, heart rate, and systemic vascular resistance index (SVRI).

Statistical Analysis

Statistical analysis was a per protocol analysis. Statistical analysis was performed by means of the Sigmaplot[®] Systat 3.0 Windows software. Continuous data were expressed as median and percentiles (25–75 %) and analyzed by a Mann–Whitney *U* test. Nominal data were expressed by percentage and analyzed by Chi-square and Fischer's exact test as appropriate. We assumed that incidence of vasospasm in the norepinephrine group would be 75 % and that treatment by dobutamine would lead to a 40 % reduction. To insure an 80 % power, and a 2-sided *t* test at a significance level of $\alpha < 0.05$, 40 patients were needed in our study (20 patients per group). Differences were considered statistically significant at the 5 % level ($p < 0.05$).

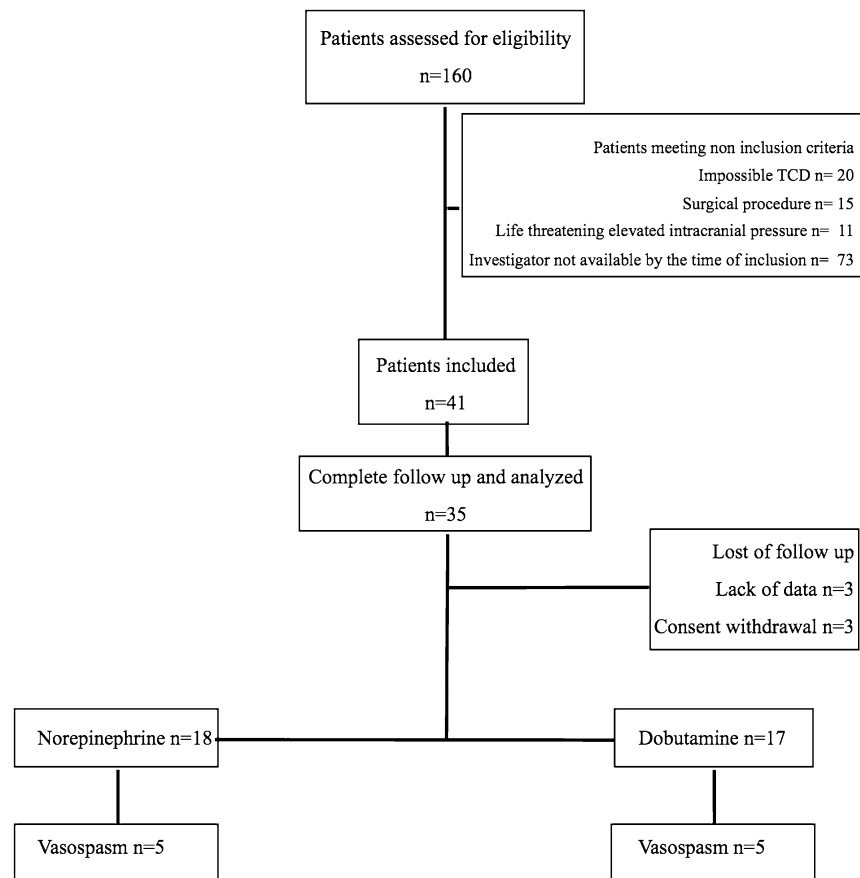
Results

Population

Forty-one patients between 01/01/2005 and 05/31/2007 were eligible for the study. Three patients were excluded because of consent withdrawal and three because they did not receive the attributed treatment. Finally, 35 patients were analyzed (Fig. 1), 17 (49 %) in the dobutamine group and 18 (51 %) in the norepinephrine group. Demographic data are shown in Table 1. Fifteen patients (77 %) in the dobutamine group had a WFNS score of III–IV–V and 15 (71 %) in the norepinephrine group ($p = 0.3$). Three patients (18 %) died in the ICU in the dobutamine group as compared with 1 (6 %) patient in the norepinephrine group ($p = 0.33$).

Catecholamine Management

In the dobutamine-induced CI group, dobutamine was delivered with a median duration of 6 [4–9] days. Owing to blood pressure lowering, twelve (70 %) patients received norepinephrine in this group to insure a CPP ≥ 60 mmHg with a median duration of 2 [0–4] days. In the norepinephrine group, norepinephrine was administered with a median duration of 12.5 [6.5–15] days. In the dobutamine

Fig. 1 Enrolment, follow-up and analysis

group, CI increased from 4.5 [3–4.8] $\text{cm}^3 \text{mn}^{-1} \text{m}^{-2}$ on baseline to 4.9 [4.5–5.7] $\text{cm}^3 \text{mn}^{-1} \text{m}^{-2}$ at the 24th hour ($p = 0.01$). In this group, MAP increased from 80 [73–85] mmHg baseline to 92 [81–100] mmHg at the 24th hour ($p = 0.009$) (Fig. 2). In the norepinephrine group, MAP increased from 83 [70–93] mmHg at baseline to 103 [96–108] mmHg at the 24th hour ($p < 0.0001$), whereas CI was not modified (Fig. 3). MAP and CI were comparable between the 2 groups at baseline. At the 24th hour, MAP was higher in the norepinephrine group 103 [96–108] mmHg than in the dobutamine group 92 [81–100] mmHg ($p = 0.002$). At the 24th hour, CI was higher in the dobutamine group (4.9 [4.5–5.7] $\text{cm}^3 \text{mn}^{-1} \text{m}^{-2}$) than in the norepinephrine group (4 [3.8–4.7] $\text{cm}^3 \text{mn}^{-1} \text{m}^{-2}$) ($p = 0.008$).

Incidence of Vasospasm

Five (27.7 %) patients presented a vasospasm in the dobutamine group and 5 (27 %) in the norepinephrine group ($p = 1$).

Secondary Outcomes

Seven patients (41 %) in the dobutamine group and 9 (50 %) in the norepinephrine group presented a delayed ischemic deficit ($p = 0.24$). The median duration of mechanical ventilation was 8 [0.5–11.5] days in the dobutamine group and 19 [2.7–23] days in the norepinephrine group ($p = 0.01$). The median ICU LOS was 11 days [6–15] in the dobutamine group and 21 days [10–29] in the norepinephrine group ($p = 0.01$). Table 2 shows secondary endpoints between the dobutamine and norepinephrine group. No patients experienced myocardial infarction or episodes of arrhythmia in the dobutamine group or non-cardiac organ failures in the norepinephrine group. Only one patient received a bolus of mannitol in the dobutamine-induced CI group.

Discussion

In the current study, increasing CI with dobutamine did not alter the rate of vasospasm in SAH patients with a WFNS

Table 1 Demographic data of patients admitted in the ICU during the study period for a SAH with WFNS grade ≥ 2

	Dobutamine group ($n = 17$)	Norepinephrine group ($n = 18$)	p
Age	52 [43–55]	49 [43–55]	0.7
Male	4 (23)	10 (55)	0.08
SAPS II	38 [30–52]	47 [35–50]	0.6
MAP (mmHg)	83 [72–89]	83 [70–93]	0.8
Fluid management (ml)	1,000 [250–1,500]	625 [500–1,380]	0.6
CI ($\text{l min}^{-1} \text{m}^{-2}$)	4.5 [3–4.8]	3.8 [3.1–4.4]	0.8
WFNS grade			0.3
II	2 (11)	3 (16)	
III	7 (41)	3 (16)	
IV	3 (17)	7 (38)	
V	5 (29)	5 (27)	
Aneurysm location			0.29
Anterior artery	8 (47)	10 (55)	
Mean artery	2 (11)	4 (22)	
Posterior circulation	2 (11)	3 (16)	
Other	5 (29)	1 (5)	

Continuous data are expressed as median and percentiles (25–75 %). Nominal data are expressed as n (%)

SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, MAP mean arterial pressure, CI cardiac index, WFNS World Federation of Neuro-Surgeons

score ≥ 2 as compared to norepinephrine-induced hypertension. Dobutamine may reduce duration of mechanical ventilation and ICU LOS in SAH patients.

Table 2 Adverse outcomes during the ICU stay

	Dobutamine group ($n = 17$)	Norepinephrine group ($n = 18$)	p
Mechanical ventilation (days)	8 [0.5–11.5]	19 [2.7–23]	0.01
Delayed ischemic deficits	7 (41)	9 (50)	0.24
ICU stay (days)	11 [6–15]	21 [9–28]	0.01
Death	3 (17)	1 (5)	0.33

Outcomes of patients with SAH (WFNS grade ≥ 2) during the ICU stay: mechanical ventilation length, ICU LOS, and death in the ICU. Continuous data are expressed as median and percentiles (25–75 %). Nominal data are expressed as n (%)

Pathophysiology of vasospasm is complex and results from delayed endothelium modifications, imbalance of NO production, and direct toxicity of hemoglobin [11]. Vasospasm decreases CBF and might lead to brain ischemia [12, 13]. Triple H therapy has been proposed [14, 15] to treat or prevent vasospasm, but this protocol remains controversial in the current literature. Indeed, studies showed that triple H therapy could either increase [16] or decrease CBF [17]. No randomised double-blind study has pointed out a positive effect of triple H therapy on ischemic deficits or survival [17]. Norepinephrine-induced hypertension was associated with the regression of neurologic deficits in a non-randomised study [4]. Hypertension, usually with a targeted MAP ≥ 100 mmHg [9], could be the most powerful aspect of triple

Fig. 2 Modifications of MAP and CI at inclusion and day 1 in the dobutamine-induced CI group. Modifications of MAP and CI in the dobutamine-induced CI group between inclusion and day 1 of the study. Both MAP and CI increased in this group (respectively, $p = 0.009$ and $p = 0.01$)

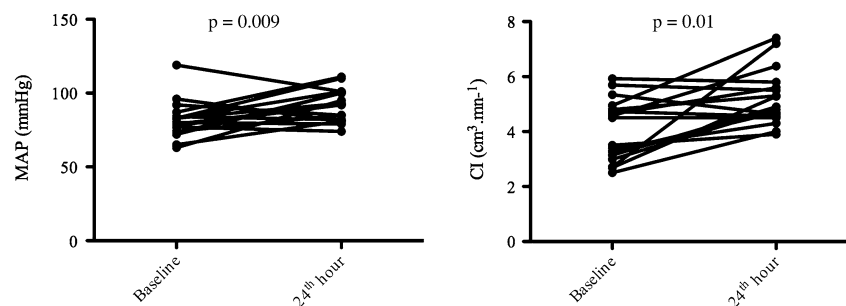
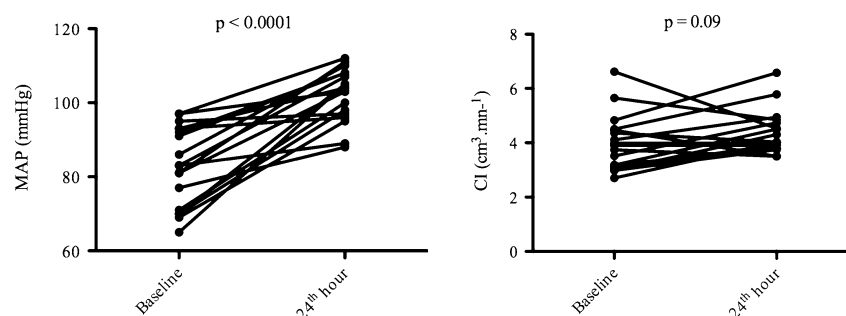


Fig. 3 Modifications of MAP and CI at inclusion and day 1 in the norepinephrine group. Modifications of MAP and CI in the elevated MAP norepinephrine-induced group between inclusion and day 1 of the study. Only MAP was significantly increased in this group ($p < 0.0001$)



H therapy in the treatment of cerebral vasospasm. Our treatment of vasospasm associated increased MAP ≥ 100 mmHg [9] and vascular expansion to avoid hypovolemia, which was guided on central venous pressure monitoring. Central venous pressure is less accurate than pulse-pressure variations to predict fluid responsiveness [18], but this parameter has mainly been described in septic patients [19]. Central venous pressure remained a standard of care during our study to guide fluid therapy. An *in situ* nimodipine administration treatment was left to the discretion of the radiologist. No data are available in the current literature to support this attitude. Since we evaluate a preemptive treatment of vasospasm, *in situ* nimodipine administration was not in our protocol. Balloon angioplasty was not performed in patients included in this study. Hemodilution was not used in our center during the study period because this aspect of triple-H therapy seems inefficient in improving CBF [5] and remains controversial to date [1].

Some authors have studied the evolution of CBF during vasospasm [20]. They demonstrated that CBF above 20 ml 100 g⁻¹ min⁻¹ should be reached to prevent ischemia. Values of CBF between 10 and 20 ml 100 g⁻¹ min⁻¹ require aggressive treatment to restore a proper CBF and prevent cerebral ischemia [3]. Although the link between CI and CBF is not well established, Joseph et al. [7] tried to reduce brain ischemia due to vasospasm by increasing CI. In this study including 16 patients with confirmed vasospasm after SAH, increase of CBF measured using xenon tomographic CT-scan was observed when CI was increased by 46 % with dobutamine. In the same study, patients were also sequentially treated by intravenous isotonic fluid administration and by norepinephrine to assess their specific role on CBF. With norepinephrine, a 65 % increase in CBF was observed when MAP was increased by 26 %. With fluid administration, CBF was not increased. This study suggested that hypertension could not only enhance CBF but also that CBF could be increased via CI maybe because of the brain–blood barrier impairment. In our study, a preventive dobutamine-induced CI increase did not alter the rate of vasospasm as compared with norepinephrine-induced hypertension. Dobutamine may be as effective as norepinephrine for the prevention of vasospasm in SAH patients.

SAH-related heart failure reaches up to 38 % of patients [21]. The alterations of the left ventricle ejection fraction are associated with poor neurologic outcome at ICU discharge in this series of 37 patients with mild to severe forms of SAH. Naidech et al. [22] found, in a prospective cohort of 253 SAH patients, that a Troponin I elevation at admission was also associated with a higher risk of left ventricle failure and a worse 3-month neurologic outcome on the modified Rankin Scale (mRS): higher rate of 4–6 mRS in the elevated Troponin group (i.e., higher rate of death or severe disability). There are no data available in

these studies regarding length of mechanical ventilation and ICU LOS. We found a significant reduction of length of mechanical ventilation and ICU LOS in the dobutamine group. Even if heart failure was not screened in the current study, it is possible that some patients with heart failure may have benefited from dobutamine. Nevertheless, this hypothesis could be overstated, since no transthoracic echocardiography was performed before inclusion.

Vasospasm induces cerebral ischemia [23, 24] especially in the 2 weeks following SAH [10]. Nonetheless, cerebral ischemia can be the consequence of other phenomena: increased neuronal apoptosis, over-inflammatory response, or spreading depolarization [25]. In our study, there was no difference between the 2 groups regarding cerebral ischemia screened with a brain CT-scan which was performed during the ICU setting either because of a clinical neurologic deterioration, or found on systematical CT-scan in comatose or sedated patients. This result points out the possible lack of impact of dobutamine as a preemptive treatment on vasospasm.

Our study has several limitations. First, we included a rather limited number of patients. Definition of angiographic vasospasm remains controversial [10] and overlap can be found in the current literature between angiographic vasospasm definitions with or without clinical manifestations [26, 27]. Brain CT-scan and MRI have been used to detect cerebral ischemia which was used by different authors as a surrogate marker of vasospasm [28]. However, arteriography remains the reference to diagnose cerebral vasospasm even if the link with delayed ischemic deficits remains controversial [29]. To limit the measure bias on the primary endpoint, a blinded radiologist performed vasospasm diagnosis on a cerebral arteriography; however, norepinephrine may have limited the rate of vasospasm in SAH patients with increased MAP. Also, incidence of vasospasm and delayed ischemic deficits might have been altered when TCD monitoring guided MAP increase. We chose a unique MAP threshold according to the French experts' recommendations (> 100 mmHg) available when the study started [9] to limit the measure bias of vasospasm diagnosis.

The threshold of 25 % CI increase chosen in the dobutamine group is also questionable. Indeed in the study by Joseph et al. [7], a 46 % CI increase could improve CBF. In this study, MAP slightly dropped after dobutamine infusion; also, other potential side effects of dobutamine were not addressed. A higher threshold of CI could have altered the incidence of vasospasm and delayed ischemic deficits. Also, excessive blood pressure lowering might threaten CPP. We therefore chose a lower CI objective to limit this side effect. Finally, it should be kept in mind that, with a 25 % CI increase objective, 70 % of patients experienced a decrease of MAP in the dobutamine-induced CI group.

In this group, it is difficult to assess the exact role of dobutamine or norepinephrine. First, direct effects of dobutamine on cerebral vessels remain unknown especially in the setting of blood–brain barrier impairment. We did not expect a putative direct β -adrenergic effect of dobutamine on cerebral vessels, rather an increased CBF through an increased CI. Respective impact of increased CI or increased MAP is difficult to evaluate in the dobutamine-induced elevated CI group. To the best of our knowledge, it remains difficult to abandon norepinephrine in severe SAH with elevated ICP: there are currently no bed-side easy to use CBF monitoring to evaluate a proper increase of CI which could sustain CBF. Administration of norepinephrine in the dobutamine group limits our results on the primary outcome but surrogate markers of outcome like time on ventilator or/and IUC LOS suggest a positive impact of CI increase in SAH patients.

Although no other serious side effects than blood pressure lowering due to dobutamine was encountered in our study, safety of dobutamine in the setting of SAH can not be ascertain because our study was underpowered to answer this question. The potential beneficial effects described here (ICU LOS and MV) and by other authors [7] should nevertheless encourage further studies in the setting of SAH. Finally, there was no systematic echocardiographic evaluation in the current study. We cannot rule out that dobutamine may have protective effects in a subgroup of SAH patients with SAH-related heart failure.

Conclusion

Increasing CI with dobutamine did not prevent vasospasm in SAH patients as compared to norepinephrine-induced hypertension. Nonetheless, it might benefit to patients by reducing length of mechanical ventilation and ICU LOS, perhaps by limiting the consequences of SAH related heart failure. A systematic evaluation of ventricular systolic-diastolic function seems of primary interest in SAH patients. Larger studies are needed to precise the impact of catecholamine drugs in SAH patients and define the exact MAP targets.

References

1. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40(3):994–1025.
2. Dodel R, Winter Y, Ringel F, et al. Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: a German longitudinal study. *Stroke*. 2010;41(12):2918–23.
3. Firlik AD, Kaufmann AM, Wechsler LR, Firlik KS, Fukui MB, Yonas H. Quantitative cerebral blood flow determinations in acute ischemic stroke. Relationship to computed tomography and angiography. *Stroke*. 1997;28(11):2208–13.
4. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke*. 1987;18(2):365–72.
5. Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1844–51; quiz 1852.
6. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhargava A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(2):511–24.
7. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1044–51; discussion 1051–2.
8. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):S55–8.
9. Beydon L. Severe subarachnoid haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;24(7):713–4.
10. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391–5.
11. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(10):1223–33.
12. Sarrafzadeh AS, Haux D, Lüdemann L, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke*. 2004;35(3):638–43.
13. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(6):1227–34.
14. Berré J, Gabrillargues J, Audibert G, et al. Vasospasm after severe subarachnoid haemorrhage: diagnosis and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2005;24(7):761–74.
15. Muizelaar JP, Becker DP. Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurol*. 1986;25(4):317–25.
16. Yamakami I, Isobe K, Yamaura A. Effects of intravascular volume expansion on cerebral blood flow in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 1987;21(3):303–9.
17. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand J-A. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(5):978–84.
18. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134(1):172–8.
19. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134–8.
20. Lad SP, Guzman R, Kelly ME, et al. Cerebral perfusion imaging in vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2006;21(3):E7.

21. Papanikolaou J, Makris D, Karakitsos D, et al. Cardiac and central vascular functional alterations in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2012;40(1):223–32.
22. Naidech AM. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(18):2851–6.
23. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP, Mazuz H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke*. 1985;16(4):587–90.
24. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol*. 1983;14(6):599–608.
25. Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Homer-Vanniasinkam S, Ross SA. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurg*. 2010;73(6):654–67.
26. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1998;89(3):405–11.
27. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger H-J. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery*. 2006;58(6):1054–65; discussion 1054–65.
28. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke*. 2005;36(9):2024–6.
29. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443–51.

Speckle-tracking analysis of left ventricular systolic function in the intensive care unit

Raphaël Cinotti¹, Adrien Delater¹, Camille Fortuit¹, Antoine Roquilly^{1,2}, Pierre-Joachim Mahé¹, Dominique Demeure-dit-Latte¹, Karim Asehnoune^{1,2}

¹*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, CHU de Nantes, France*

²*Laboratoire UPRES EA 3826 «Thérapeutiques cliniques et expérimentales des Infections», Faculté de médecine, Université de Nantes, Nantes, France*

Abstract

Speckle-tracking analysis is a new available tool in order to assess left ventricular function in cardiology. Its novelty relies on the technological ability to track natural acoustic markers (known as speckle) within the myocardium during the cardiac cycle. This technology allows the evaluation of myocardium strain during systole and diastole. To date, global longitudinal strain (GLS) has been extensively studied in cardiology. It is now well established that GLS is more sensitive than left ventricular ejection fraction with 2D echocardiography in detecting systolic function impairment. It is also superior to left ventricular ejection fraction in the prediction of major cardio-vascular events. In the intensive care unit (ICU) setting, data are scarce. In experimental model and human studies in septic shock, speckle-tracking analysis suggests that GLS is impaired along with preserved left ventricular ejection fraction. Recent data also suggest that GLS impairment could predict in-ICU mortality in septic shock. In severe subarachnoid haemorrhage patients, speckle-tracking analysis could be more sensitive in detecting stress cardiomyopathy. However, there are many gaps to fill in the critically ill patient. For instance, the influence of mechanical ventilation on GLS is not fully elucidated, and there are, to date, too few data to exactly assess potential GLS alterations on the patient's outcome. Nonetheless, this new tool provides objective and sensitive data with acceptable intra and inter-observer variability and may be of primary interest in the evaluation of left-ventricular systolic function in the ICU.

Key words: global longitudinal strain, shock, intensive care, mortality, speckle tracking echocardiography

Anaesthesiology Intensive Therapy 2015, vol. 47, no 5, 482–486

Left ventricular (LV) contraction during systole is a complex phenomenon. Owing to the myocardial muscular fibres' orientation, it is a combination of longitudinal, circumferential and radial contraction (Fig. 1). A 15% shortening of longitudinal myocardial fibres leads to a 40% radial LV thickening and to a 60% modification of LV ejection fraction (LVEF) in a normal heart [1]. Myocardial contraction in the circumferential-longitudinal plane, results in twist or torsional LV deformation during systole. Altogether, these specific dynamic modifications play a key role for the generation of blood suction in the LV chamber during diastole, as well as ejection fraction during systole. Thus, myocardial deformation is of major functional interest during the cardiac cycle [2].

Several echographic echocardiographic techniques have been developed in order to study myocardial deformations and strain. Although tissue Doppler-derived strain imaging was introduced several years ago, this technology suffers from few drawbacks, such as angle-dependency, noise interference, as well as intraobserver and interobserver variability [4]. Speckle-tracking echocardiography (STE) has more recently emerged as an alternative by studying natural acoustic markers within an ultrasonographic window of the LV. The image algorithm tracks these markers in several blocks of regions of interest of approximately 20 to 40 pixels. Speckles are tracked consecutively using a sum-of-absolute differences algorithm to resolve angle-independent sequences of tissue deformation or motion.

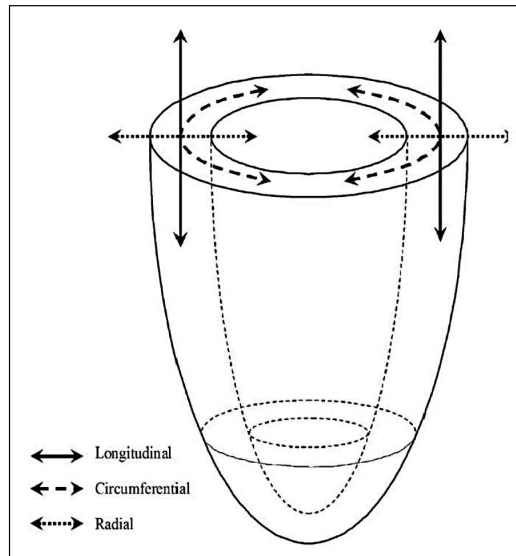


Fig. 1. Example of local heart coordinate system illustrating the 3 orthogonal axes: longitudinal, circumferential, radial [3]

Strain is therefore a dimensionless index and represents a fractional change in one dimension, typically length, and can be mathematically written as: $(L - L_0)/L_0$. In this formula, L is the myocardium length after deformation and L_0 is the original length. By convention, when the length is increasing, strain is expressed positively, while shortening is expressed negatively. When acquired at the apex with echo-

cardiography, normal LV myocardium strain has a negative value during systole and a positive value during diastole in the longitudinal direction. Other values can be retrieved with speckle-tracking acquisition such as strain rate, which is the rate of deformation. Mathematically, it is expressed the change in velocity between two points divided by the distance between 2 points. The strain rate has a negative value during systole and a positive value during diastole when acquired at the apex of a normal LV [3].

STE allows a frame-by-frame tracking of natural acoustic markers within the myocardium with standard echocardiography. Unlike Doppler-Tissue Imaging, STE is not a Doppler-based tracking method and is not angle-dependent. However, similar to Doppler-Tissue Imaging, a high frame rate is necessary to achieve STE (average 80–90 Hz), while high quality echocardiography is required to allow proper tracking of the myocardium during the cardiac cycle [3] (Fig. Eventually, STE provides regional strain data in each segments (Fig. 3).

CLINICAL APPLICATIONS OF STE FOR MYOCARDIAL DEFORMATION ASSESSMENT

Longitudinal LV mechanics are predominantly governed by the sub-endocardial area, which is the most vulnerable component of LV mechanics and the most vulnerable area to myocardial disease. The midmyocardium and epicardial function may remain initially unaffected; therefore circumferential strain and twist may remain normal or even supranormal in order to preserve LV systolic performance [2]. The detection of early altered longitudinal



Fig. 2. Example of speckle-tracking analysis of a normal LV

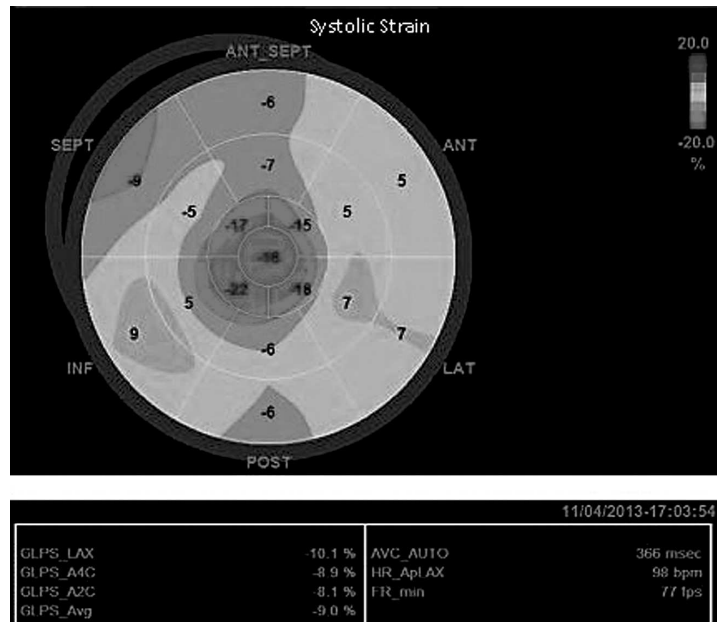


Fig. 3. Example of regional longitudinal strain and longitudinal peak strain. Basal and medio-ventricular strain are severely impaired. Apical segments display a preserved strain in this patient victim of a severe subarachnoid haemorrhage (personal data)

mechanics is, therefore, an early detector of myocardial disease and systolic function impairment. Thus, longitudinal strain has been mostly studied in cardiology in ischemic cardiomyopathy, valvular diseases, chronic hypertension, amyloidosis etc.

During aortic stenosis, LV progressively thickens, due to the increased afterload while LVEF remains preserved. STE showed that although longitudinal strain is impaired during aortic stenosis [5], it improves after aortic valve replacement [6]. In a cohort of 65 patients with aortic stenosis, longitudinal strain impairment was significantly associated with poorer exercise response and more cardiac events during a 12-month follow-up, in spite of a preserved LVEF [7]. During aortic insufficiency, strain rates are decreased and correlated to LV end-systolic and end-diastolic volumes [8]. After myocardial infarction, longitudinal strain is reduced in patients in correlation with the area of infarction and ejection fraction [9–11].

During stress cardiomyopathy, STE has helped in describing an LV failure pattern. Some authors have found the presence of hyperkinesis in the basal segments [12], attenuation of the longitudinal strain in the medio-ventricular segments [13] or dyskinesis in the apex [12]. Strain abnormalities in stress cardiomyopathy do not follow a unique coronary territory, which is helpful in distinguishing them from acute coronary syndromes. During stress cardiomyopathy, strain specifically improves over time [13–15].

In summary, strain provides robust, operator-independent data on LV systolic function, which can be more sensitive in detecting systolic function impairment than classical 2-dimension echocardiography. In a recent meta-analysis including 16 studies and 5,721 patients [16], global longitudinal strain impairment was more robust than LVEF in the prediction of death or major cardio-vascular events in cardiology, underlining the importance that STE will take in the next years.

SPECKLE-TRACKING IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Owing to the growing interest of STE in cardiology, its superiority in the prediction of cardio-vascular events compared to standard LVEF, STE has been recently introduced in the Intensive Care Unit (ICU). In a recent experimental study, Hestenes *et al.* [17] studied strain in a porcine model of septic shock. They demonstrated that LV longitudinal strain was impaired along with preserved LVEF and cardiac output but that there was a decrease in the index of regional work. The first ICU-description of STE was in a paediatric population of septic shock [18]. The authors found that LV longitudinal strain and the strain rate were impaired in septic children compared with controls. At the same time, LVEF was preserved in both the septic children and controls. In adult septic shock, several authors found similar data. In a mono-centric study of 106 adult patients with septic shock,

the authors found a severe longitudinal strain impairment along with preserved LVEF [19]. In 60 patients with septic shock, the authors found systolic function impairment in 69% of patients assessed with STE, whereas only 33% patients displayed LVEF alteration [20]. In another cohort of 50 patients with septic shock, the authors also described a preserved LVEF when LV global longitudinal peak strain was altered [21]. These findings were confirmed in 35 patients with septic shock [22]. Longitudinal strain worsens in the first hours following septic shock, when adjusting for the level of vasopressors and LV end-diastolic volume. However, in this study [22], 15 patients with severe sepsis did not display the same longitudinal strain alterations, suggesting a specific signature in septic shock. In another mono-centric study in patients with septic shock [23], the authors found a correlation between strain impairment and the level of hyperlactatemia and low central venous oxygen saturation. LV strain could, therefore, be used in septic shock as a surrogate marker of oxygenation deliverance inadequacy. To the best of our knowledge, one study pointed out that right ventricle strain impairment was associated with long-term mortality in septic shock [20] and a large mono-centric study of 111 patients pointed out that a GLS impairment $\geq -13\%$ was the best marker of in-ICU mortality [24]. Our group published a mono-centric observational study about LV systolic function assessment with STE in patients with severe subarachnoid haemorrhage [25]. In this 46-patient cohort, we also found that while global longitudinal strain was altered, LVEF was preserved. All these data advocate the superiority of strain on classical LVEF in detecting mild systolic impairment.

LV SYSTOLIC FUNCTION ASSESSED WITH STE IN PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION

There are currently no data in the literature regarding LV systolic assessment with STE in healthy patients undergoing mechanical ventilation. In a mono-centric study of 20 patients in the general ICU setting [26], the authors found that a PEEP elevation from 5 to 15 cm H₂O would not modify LV longitudinal strain but would alter left peak-atrial longitudinal strain. It is, therefore, difficult to evaluate the accurate effects of mechanical ventilation on strain parameters. Until now, authors have extrapolated from data in the cardiologic literature in an attempt to set a threshold for normal GLS values in ICU ventilated patients. In a large Norwegian multi-centric nation-wide study [27], the authors studied 1,266 healthy subjects. Although global longitudinal strain increases with age (implying strain impairment), the overall normal global longitudinal strain was -17.4%. In another multi-centric study of 250 volunteers without cardio-vascular diseases, the average global longi-

tudinal strain was -18.6% [28]. However, numerous factors are susceptible to modify a patient's global longitudinal strain. Chronic hypertension can alter longitudinal strain. In a cohort of 56 patients, longitudinal strain was decreased along with increased LV torsion. The authors also found a correlation with serum levels of aminoterminal propeptide of procollagen I/III and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, suggesting a modification of the myocardial collagen turnover and fibrotic process which could alter LV systolic function [29].

WHAT COULD STE ADD IN THE ICU FIELD?

One of the major drawbacks of classical 2D echocardiography parameters the ICU setting is their high inter-observer variability. In a cohort of 50 patients undergoing mechanical ventilation with shock, LVEF evaluation with the Simpson technique displayed the worst intra and inter-observer variability [30]. STE is an operator-independent technique with low inter-observer variability (from 2 [31] to 13% [32]) regarding strain data but higher variability regarding strain rate [28]. In patients with mechanical ventilation, we found an inter-observer variability of 8% [25] while others [20, 24] have also found a good inter-observer agreement with a Bland-Altman analysis. STE could, therefore, provide objective data on systolic function with an acceptable variability.

CONCLUSION

STE is more sensitive in detecting mild systolic function impairment than classical LVEF. It is well-established in cardiology that STE is superior to standard echocardiography in order to predict major cardio-vascular events. However, there are, to date, too few data in the ICU to delineate the potential strain alterations on patient's outcome. However, further studies should definitely provide substantial data regarding cardio-vascular events in specific settings, such as septic shock or neuro-ICU.

ACKNOWLEDGEMENTS

1. The authors declare no financial disclosure.
2. The authors declare no conflict of interest.

References:

1. Covell JW: Tissue structure and ventricular wall mechanics. *Circulation* 2008; 118: 699–701. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797399.
2. Geyer H, Caracciolo G, Abe H *et al.*: Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351–369. doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015.
3. Leung DY, Ng ACT: Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ* 2010; 19:161–174. doi: 10.1016/j.hlc.2009.11.006.
4. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD: Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000; 36:197–202.
5. Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP: Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1279–1292. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.020.

6. Becker M, Krammen R, Dohmen G *et al.*: Impact of left ventricular loading conditions on myocardial deformation parameters: analysis of early and late changes of myocardial deformation parameters after aortic valve replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 681–689.
7. Lafitte S, Perlant M, Reant P *et al.*: Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 414–419. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeu299.
8. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M *et al.*: Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 112–119. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeu185.
9. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Claus P, Bijnsens B, Jahangiri M: Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci* 2007; 113: 287–296.
10. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH: Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2026–2033.
11. Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C *et al.*: Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1244–1250. doi: 10.1016/j.echo.2008.08.010.
12. Baccouche H, Maunz M, Beck T, Fogarassy P, Beyer M: Echocardiographic assessment and monitoring of the clinical course in a patient with Tako-Tsubo cardiomyopathy by a novel 3D-speckle-tracking-strain analysis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 729–731. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeu064.
13. Heggemann F, Weiss C, Hamm K *et al.*: Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 760–764. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeu062.
14. Mansencal N, Abbou N, Pillière R, El Mahmoud R, Farcot JC, Dubourg O: Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 103: 1020–1024. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.015.
15. Burri MV, Nanda NC, Lloyd SG *et al.*: Assessment of systolic and diastolic left ventricular and left atrial function using vector velocity imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography* 2008; 25: 1138–1144. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00819.x.
16. Kalam K, Otahal P, Marwick TH: Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014; 100:1673–1680. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
17. Hestenes SM, Halvorsen PS, Skulstad H *et al.*: Advantages of strain echocardiography in assessment of myocardial function in severe sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42: e432–440. doi: 10.1097/CCM.0000000000000310.
18. Basu S, Frank LH, Fenton KE, Sable CA, Levy RJ, Berger JT: Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 259–264. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182288445.
19. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D *et al.*: Troponin elevation in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2014; 42: 790–800. doi: 10.1097/CCM.0000000000000107.
20. Orde SR, Pulido JN, Masaki M *et al.*: Outcome prediction in sepsis: Speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care* 2014; 18: R149. doi: 10.1186/cc13987.
21. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A: Strain echocardiography in septic shock — a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care* 2015; 19: 122. doi: 10.1186/s13054-015-0857-1.
22. Shahul S, Gulati G, Hacker MR *et al.*: Detection of Myocardial Dysfunction in Septic Shock: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Anesth Analg* 2015 [Epub ahead of print].
23. Lanspa MJ, Pittman JE, Hirshberg EL *et al.*: Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2015; 19: 493. doi: 10.1186/s13054-015-1014-6.
24. Chang W-T, Lee W-H, Lee W-T *et al.*: Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1791–1799. doi: 10.1007/s00134-015-3970-3.
25. Cinotti R, Piriou N, Launey Y *et al.*, on behalf of the ATLANREA study group: Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive Care Med* 2015. doi: 10.1007/s00134-015-4106-5.
26. Naidech AM: Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005; 112: 2851–2856.
27. van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R *et al.* and SEASAH (Serial Echocardiography After Subarachnoid Hemorrhage) Investigators: Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome. *Neurology* 2014; 82: 351–358. doi: 10.1212/WNL.0000000000000057.
28. Franchi F, Faltoni A, Cameli M *et al.*: Influence of positive end-expiratory pressure on myocardial strain assessed by speckle tracking echocardiography in mechanically ventilated patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 918548. doi: 10.1155/2013/918548.
29. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA *et al.*: Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 176–183. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeu194.
30. Marwick TH: Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1313–1327.
31. Kang S-J, Lim H-S, Choi B-J *et al.*: Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 907–911. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.015.
32. Bergenzaun L, Gudmundsson P, Öhlin H *et al.*: Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care. *Crit Care* 2011; 15: R200. doi: 10.1186/cc10368.
33. Chow P-C, Liang X-C, Cheung EWY, Lam WWM, and Cheung Y-F: New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart* 2008; 94: 855–859. doi: 10.1136/hrt.2007.131862.
34. Weidemann F, Eyskens B, Jamal F *et al.*: Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 20–28.

Corresponding author:

Prof. Karim Asehnoune
Service d'anesthésie, réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu
C.H.U. Nantes, 44035 Nantes cedex 1
Laboratoire EA3826 Thérapeutiques et Expérimentales des Infections
e-mail: karim.asehnoune@chu-nantes.fr
www.ATLANREA.org

Received: 11.10.2015

Accepted: 15.11.2015



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.jccjournal.org

Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: A multicentric echocardiographic observational study^{☆,☆☆,★}

Raphaël Cinotti, MD^a, Antoine Roquilly, MD^{a,b}, Pierre-Joachim Mahé, MD^a, Fanny Feuillet^{c,d}, Ahlem Yehia, MD^e, Guillaume Belliard, MD^f, Corinne Lejus, MD, PhD^a, Yvonnick Blanloeil, MD, PhD^g, Jean-Louis Teboul, MD, PhD^h, Karim Asehnoune, MD, PhD^{a,b,*} The ATLANRÉA Group

^a Service Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, CHU de Nantes, Nantes 44093 cedex, France

^b Laboratoire UPRES EA 3826 «Thérapeutiques cliniques et expérimentales des Infections», Faculté de médecine, Université de Nantes, Nantes, France

^c EA 4275 "Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé," Faculté de Pharmacie, Université de Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex 1, France

^d Plateforme de Biométrie, Cellule de promotion de la recherche clinique, CHU de Nantes, Nantes, France

^e Service de Réanimation médicale, Centre Hospitalier Départemental Les Oudairies, 85925 La Roche-sur-Yon Cedex 9, France

^f Service de Réanimation, Centre Hospitalier de Bretagne Sud, 27 rue du docteur Lettry, 56100 Lorient, France

^g Service Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Guillaume et René Laennec, 1 place Alexis Ricordeau, CHU Nantes, Nantes 44093 cedex, France

^h Service de Réanimation médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Brain death
Brain injuries
Donors
ΔPP
Echocardiography

ABSTRACT

Purpose: Preload responsiveness parameters could be useful in the hemodynamic management of septic shock. **Methods:** A multicentric prospective echocardiographic observational study was conducted from March 2009 to August 2011. Clinically brain-dead subjects were included. Pulse pressure variations (ΔPPs) were recorded. Cardiac index, variation of the maximum flow velocity of aortic systolic blood flow, and right ventricular function parameters were evaluated via transthoracic echocardiography. Fluid responsiveness was defined by at least 15% cardiac index increase, 30 minutes after a 500-mL colloid solution infusion. The number of organs harvested was recorded.

Results: Twenty-five subjects were included. Pulse pressure variation could not discriminate responders ($n = 15$) from nonresponders ($n = 10$). The best ΔPP threshold (20%) could discriminate responders with a sensitivity of 100% and a specificity of 40%. Variation of the maximum flow velocity of aortic systolic blood flow, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricle dilation could not discriminate responders from nonresponders. Eighteen subjects underwent organ harvesting. The number of organs harvested was higher in responders (3.5 [3–5]) than in nonresponders (2.5 [2–3]; $P = .03$).

Conclusions: A ΔPP threshold of 13% is insufficient to guide volume expansion in donors. The best threshold is 20%. Fluid responsiveness monitoring could enhance organ harvesting.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Background

In Western countries, the number of organ donations remains problematic. For example, in France in 2010, 3049 potential donors were recorded, whereas 1476 received organ donations. Over the

same period, 9109 patients were recorded on the national waiting list and 273 patients died owing to a lack of transplant.

In order to enhance the number and function of organs harvested, aggressive donor management strategies have been recommended [1]. Adequately treating a circulatory failure [2] is warranted, but

[☆] Institutions where work was done: (1) Service Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, CHU Nantes 44093 cedex, France; (2) Service Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôpital Guillaume et René Laennec, 1 place Alexis Ricordeau, CHU Nantes 44093 cedex, France; (3) Service de Réanimation médicale, Centre Hospitalier Départemental Les Oudairies, 85925 La Roche-sur-Yon Cedex 9, France.

^{☆☆} Authorship: Raphaël Cinotti designed and organized research, included patients, analyzed data, designed the figures, and wrote the manuscript. Antoine Roquilly organized research, included patients, analyzed data, and edited the manuscript. Pierre-Joachim Mahé included patients and edited the manuscript. Fanny Feuillet performed statistical analysis, designed the figures, and edited the manuscript. Ahlem Yehia included patients. Guillaume Belliard designed the study and included patients. Corinne Lejus and Yvonnick Blanloeil edited the manuscript. Jean-Louis Teboul and Karim Asehnoune analyzed data and wrote the manuscript.

[★] Research support: The authors have no conflicts of interest to declare. This work was made possible with institutional resources only.

^{*} Corresponding author at: Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Service d'Anesthésie-Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu-HME, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, France. Tel.: +33 240083333; fax: +33 240087382.

E-mail addresses: raphael.cinotti@chu-nantes.fr (R. Cinotti), antoine.roquilly@chu-nantes.fr (A. Roquilly), pierrejoachim.mahé@chu-nantes.fr (P.-J. Mahé), fanny.feuillet@univ-nantes.fr (F. Feuillet), ahiem.yehia@chd-vendee.fr (A. Yehia), g.belliard@ch-bretagne-sud.fr (G. Belliard), corinne.lejus@chu-nantes.fr (C. Lejus), yvonnick.blanloeil@chu-nantes.fr (Y. Blanloeil), jltboul.bicetre@invivo.edu (J.-L. Teboul), karim.asehnoune@chu-nantes.fr (K. Asehnoune).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.027>

0883-9441/© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: Cinotti R, et al, Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: A multicentric echocardiographic observational study, J Crit Care (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.027>

neuroendocrine alterations and cardiopulmonary interactions are complex in brain-dead subjects. In this setting, predicting fluid responsiveness is crucial to avoid fluid overload, which could be detrimental for the lungs but also to avoid hypovolemia, which could impair kidney function [3]. To the best of our knowledge, no data are available in the current literature to guide the attending physician in an attempt to adequately guide the administration of fluids in brain-dead subjects. The preload-dependency principles currently used for hemodynamic management of septic patients [4] have been transposed to organ donors. In this study, the primary end point was to evaluate pulse pressure variations (Δ PPs) as a fluid responsiveness parameter in brain-dead subjects. Secondary end points were to evaluate the variations of the maximum flow velocity of aortic systolic blood flow (Δ Vpeak) and right ventricular function, as well as the impact of fluid responsiveness on organ harvesting.

2. Methods

The protocol was approved by the institution ethics committee (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé, Nantes, France). Consent was waived because the protocol was considered as routine practice. This multicenter prospective study was conducted from March 2009 to August 2011 in 3 intensive care units (ICUs): 1 medical ICU (CHC la Roche-sur-Yon, France), 1 neurosurgical ICU (Hospital Laennec, University Hospital of Nantes, France), and 1 surgical ICU (Hospital Hôtel Dieu, University Hospital of Nantes, France).

2.1. Inclusion criteria

Patients with clinical signs of brain death were eligible for this study: a Glasgow Coma scale score of 3, no brain stem reflexes, and no barbiturate-induced or toxic-induced coma or hypothermia ($<36.5^{\circ}\text{C}$) [5]. Patients with imminent brain death [6] were not eligible. Confirmation of brain death with electroencephalogram (EEG) or angiographic computed tomographic (CT) brain scans were not mandatory to include patients in the study.

Exclusion criteria were the lack of echogenicity during a transthoracic echocardiography (TTE) examination in the 4-chamber view and a decision to withdraw critical care in case of organ donation refusal.

2.2. Management of donors

Volume expansion (VE) and the type of hemodynamic monitoring were left to the discretion of the attending physician (see [Study Protocol](#)). National recommendations for the management of heart-beating brain-dead donors were edited by the Société Française d'Anesthésie-Réanimation and the Société de Réanimation de Langue Française [7]. The recommendations state that during organ harvesting, norepinephrine should be tapered to sustain a mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg or greater. In case of *diabetes insipidus* (defined as a diuresis $>4\text{ mL kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$ and urine density $<1.003\text{ g cm}^{-3}$), 4 mg of desmopressin was administered intravenously. A liberal glycemic control (6–9 mmol/L) was performed in each center. According to French recommendations [7], co-amoxiclav was administered to the donor in case of lung harvesting. Dobutamine was administered when the left ventricular ejection fraction (LVEF) was 40% or less in order to verify the potential reversibility of heart failure. During the study period, Mascia et al [1] demonstrated the usefulness of ventilatory protective strategy, including low tidal volume. We used this ventilatory strategy during the study period in order to increase the number of harvested lungs. Patients with protective ventilation were therefore included because Δ PP has been validated with tidal volume less than 8 mL kg^{-1} [8].

2.3. Demographic data

Age, sex, Simplified Acute Physiology Score II, etiology of brain death, and history of cardiovascular disease were all noted. Brain death confirmation by 2 EEGs or an angiographic brain CT scan and the number of organs harvested were recorded.

2.4. Study protocol

When the attending physician suspected hypovolemia (systolic arterial pressure (SAP) $\leq 100\text{ mm Hg}$, low central venous pressure, excessive diuresis, tachycardia), one of the investigators was contacted. The investigator checked the validity criteria for Δ PP: absence of cardiac arrhythmia, volume-controlled respiratory mode, and inspiratory/expiratory ratio of 1:3 to 1:2. Hemodynamic stability was required over a 15-minute period before performing VE and was defined by a variation of less than 10% in terms of heart rate (HR) and systolic blood pressure. Before VE, the following data were recorded: Δ PP, HR, SAP, MAP, diastolic arterial pressure (DAP), the last hourly diuresis (in $\text{mL kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$), catecholamine dose (in $\mu\text{g kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$), tidal volume (in mL kg^{-1}), and plateau pressure (cm H_2O). Pulse pressure variation was retrieved via automatic calculation in all centers. A TTE examination was then performed.

2.5. Left parasternal long-axis view

The diameter of the left ventricle (LV) aortic chamber, hypertrophy, or end-diastolic dilation of the LV were recorded. For these latter parameters, the time-motion mode was used. *Hypertrophy* was defined as an end-diastolic septal thickness of 13 mm or greater [9]. *Dilation* was defined as an end-diastolic LV diameter of at least 32 mm m^{-2} in women and at least 31 mm m^{-2} in men [9].

2.6. Apical 4- and 5-chamber view

Left ventricular ejection fraction was evaluated with the following techniques: visual evaluation and Simpson calculation in the 4-chamber and the 2-chamber views [10]. A pulsed-wave Doppler beam was performed at the mitral valve tips. Mitral inflow Doppler measurements included the following: early (E) and late (A) peak diastolic velocities and the E/A ratio.

Using the 5-chamber view, the velocity time integral (VTI) was computed from the area under the envelope of the pulsed-wave Doppler signal obtained at the level of the aortic annulus. Stroke volume was calculated by the product of the VTI by aortic valve area. Cardiac output (CO) was calculated as the product of stroke volume by HR. The mean of 3 measurements of VTI performed at the end of the expiratory period was used for CO calculation. Cardiac index (CI) was calculated as the CO/body surface ratio (in $\text{L min}^{-1}\text{ m}^{-2}$).

An evaluation of right ventricle (RV) function was also performed. Right ventricle dilation was evaluated through bidimensional echocardiographic measurements by the basis diameter of the RV/basis diameter of the LV ratio. The RV was considered dilated when the ratio was greater than 0.6 [11]. The longitudinal systolic function of the RV was evaluated by the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) with a time-motion image of the lateral corner of the tricuspid annulus.

2.7. Echocardiographic parameters of fluid responsiveness

Before VE, Δ Vpeak in the 5-chamber view [12] was recorded. After the echocardiographic examination, VE was performed with 500 mL of a colloid solution (Gelofusine 4%, B-Braun® 204 avenue du Maréchal Juin, 92100 Boulogne-Billancourt, France) over a 30-minute period [4]. After VE, HR, SAP, MAP, and DAP were recorded and a second TTE was performed in order to obtain VTI and calculate CO. The study ended after the second TTE.

Because echocardiography is operator dependent, we carried out an interobserver and intraobserver variability analysis of the most important parameter aortic VTI because this variable and its change are of critical importance for calculating CO.

Transthoracic echocardiography was performed by 5 trained anesthesiologists or intensivists with approved TTE training and with a daily practice of TTE.

2.8. Primary objective

The primary objective was to assess the performance of ΔPP as a fluid responsiveness parameter in brain-dead subjects. Fluid responsiveness was defined by an increase of CI of at least 15% after VE [4,13]. Patients with CI variations of at least 15% and less than 15% after VE were classified as responders and nonresponders, respectively. In the study by Michard et al [4], a ΔPP of at least 13% accurately predicted preload responsiveness.

2.9. Secondary objective

We aimed to assess the performances of echocardiographic ΔV_{peak} preload responsiveness index, TAPSE, E/A ratio, and RV dilation. We evaluated the influence of fluid responsiveness on organ harvesting.

2.10. Statistical analysis

All patients enrolled in the study were considered as candidates for receiving VE by the attending physician. Therefore, 100% of the patients could be responders. The number of patients was determined by a power analysis based on an expectation of a 15% change in CO in brain-dead patients, with $\alpha = .05$ and $1 - \beta = 0.80$. The power calculation yielded a sample size of 25 patients. Accordingly, 25 patients were enrolled, as each patient was his/her own control. Nominal data are expressed as number (%) and continuous data as median (25th–75th percentile). Kolmogorov–Smirnov tests were used to test the normality of continuous variables. Correlations were established between ΔPP and the variation of CI before and after VE and tested using Spearman rank test. A *P* value less than .05 was considered statistically significant.

The comparison of hemodynamic parameters before VE in responder and nonresponder patients was assessed using a nonparametric Mann–Whitney *U* test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated for ΔPP , ΔV_{peak} , TAPSE, and dilation of the RV. In order to compute the 95% confidence interval (95% CI) of the area under the curves, we performed 1000-bootstrap resampling and we used the 2.5 and 97.5 percentiles of the bootstrap estimations.

For intraobserver variability, the first operator randomly chose 1 of the 3 aortic VTIs and measured aortic VTI a second time. An interobserver analysis was randomly performed on 15 aortic VTI measurements. Variability was expressed as the mean percent error (ie, the difference between 2 observers divided by the mean of the 2 observed values) for measurements of VTI [12]. Statistical analysis was performed with GraphPad Prism software (GraphPad, San Diego, Calif), and SAS 9.3 was used for ROC curve graphs (SAS, Cary, NC).

3. Results

3.1. Overall population

Our study included 25 brain-dead subjects. Brain death was confirmed in 23 (92%) subjects by a brain angiographic CT scan in 18 (78%) and by 2 EEGs in 5 (22%) subjects. Two subjects were included before brain-death confirmation with CT scan. Data were kept in the analysis, in accordance with our inclusion criteria (clinical diagnosis of brain death). The origin of brain death was traumatic brain injury in 13 patients (52%), subarachnoid hemorrhage in 4 patients (16%), stroke in 6 patients (24%), resuscitated cardiac arrest in 1 patient (4%),

and a brain tumor in 1 patient (4%). Demographic and hemodynamic data are summarized in Table 1. All patients were ventilated with a median tidal volume of 7.2 (6.9–7.8) mL kg⁻¹, a PEEP ranging from 3 to 5 cm H₂O, and the median plateau pressure of 18 (16–18) cm H₂O. Visual LVEF was 55% (50%–60%). Left ventricular ejection fraction in the 4-chamber view with a Simpson calculation was 52% (46%–55%; Table 1). At baseline, CI was 2.2 (1.8–3.1) L min⁻¹ m⁻². One subject had LV dilation and another subject had LV hypertrophy. Regarding RV parameters, TAPSE was not retrieved in 5 patients for technical reasons. Median values ranged from 2.2 (1.9–2.3) cm (Table 1). Right ventricle dilation was monitored in all patients; 12 subjects (48%) had mild to moderate RV dilation [11], 7 subjects (28%) had severe RV dilation [11], and 6 (24%) subjects had no RV dilation (ratio < 0.6). Twenty subjects received norepinephrine on inclusion with a median dose of 0.3 (0.1–0.5) μ g kg min⁻¹. The median diuresis in the hour before inclusion was 2 (1–5) mL kg⁻¹. Five (20%) patients received desmopressin after brain death diagnosis and before inclusion.

3.2. Hemodynamic results

3.2.1. Pulse pressure variation

Pulse pressure variation ranged from 8.5% to 36% (median, 13% [13%–20%]), and there was a significant correlation between baseline ΔPP and the increase of CI ($r^2 = 0.19$, $P = .02$; Supplementary data 1). Baseline ΔPP was not different between responders and nonresponders (17 [13–27] vs 14 [12.2–15], $P = .11$; Fig. 1). Since the accurate threshold of CI increase to define fluid responsiveness has not been validated with certainty, we performed a sensitivity test by varying the CI increase threshold from 10% to 20%. This led to the reclassification of only 2 subjects as responders and 1 subject as a nonresponder with a 10% and 20% threshold respectively. In this post-hoc analysis ΔPP still could not discriminate responders from nonresponders with these different definitions of fluid responsiveness (Supplementary data 2), suggesting that our results do not depend on the definition of fluid responsiveness.

3.2.2. Other echocardiographic parameters

Measurements of ΔV_{peak} were not available in 3 subjects. The values of ΔV_{peak} ranged from 5.3% to 36.8% (median, 17.5% [10.7%–27.2%]). The values of ΔV_{peak} were not different between responders and nonresponders (22.6 [10.9–31.7] vs 14.2 [6.7–25], $P = .4$; Fig. 1).

Table 1
Demographic and hemodynamic data of brain-dead subjects at the time of inclusion.

	Brain-dead patients (n = 25)	Nonresponders (n = 10)	Responders (n = 15)	<i>P</i>
Etiology of brain death, no. (%)				
Traumatic brain injury	13 (52)	4 (40)	9 (60)	
Subarachnoid hemorrhage	4 (16)	2 (20)	5 (33)	
Stroke	6 (24)	3 (30)	1 (7)	
Other	2 (4)	1 (10)		
Demography			8 (53)/7 (47)	
Sex: male/female, no. (%)	14 (56)/11 (44)	6 (60)/4 (40)		
Age (y), median (IQR)	48 (37–63)	44 (32–63)	48 (37–59)	.9
SAPS II, median (IQR)	56 (49–64)	54 (47–82)	56 (52–65)	.4
BMI (kg/m ²), median (IQR)	24 (22–26)	24 (21–28)	24 (23–25)	1
Hemodynamic data at baseline, median				
HR (beats/min)	99 (85–112)	94 (84–109)	105 (87–105)	.3
SAP (mm Hg)	91 (85–98)	92 (85–97)	91 (85–87)	.8
MAP (mm Hg)	66 (62–69)	67 (63–71)	65 (61–68)	.4
DAP (mm Hg)	52 (47–58)	54 (51–58)	52 (45–56)	.5
Norepinephrine (μ g kg ⁻¹ min ⁻¹)	0.3 (0.1–0.5)	0.3 0.3–0.6	0.2 0.07–0.4	.2
LVEF (%)	55 (50–60)	55 (51–60)	55 (47–60)	.5
TAPSE (cm)	2.2 (1.9–2.3)	2.2 (2.1–2.2)	2.2 (1.9–2.4)	.9

Nominal data are expressed as n (%). Continuous data are expressed as median (25th–75th percentile).

BMI indicates body mass index; IQR, interquartile range.

Please cite this article as: Cinotti R, et al, Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: A multicentric echocardiographic observational study, J Crit Care (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.027>

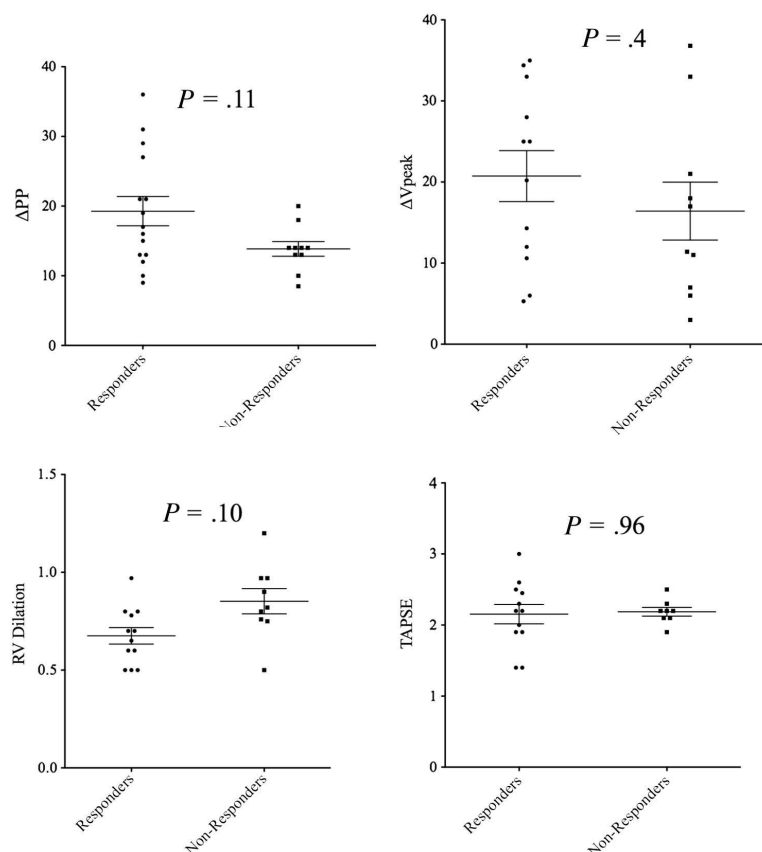


Fig. 1. Baseline Δ PP, Δ Vpeak, RV dilation, and TAPSE between responders and nonresponders.

3.2.3. Right ventricle analysis

The values of TAPSE and RV dilation between responders and nonresponders were not statistically different (2.2 [1.9–2.4] vs 2.2 [2.1–2.2]; $P = .96$) and 0.7 [0.5–0.8] vs 0.8 [0.68–0.97]; $P = .10$], respectively; Fig. 1).

3.2.4. Receiver operating characteristic curves

Fig. 2 shows ROC curves for Δ PP, Δ Vpeak, TAPSE, and dilation of the RV. The area under the ROC curve (AUC) for Δ PP was 0.69 (95% CI, 0.47–0.88). A Δ PP threshold of 13% would predict a successful VE with a sensitivity of 40%, a specificity of 66%, and a Youden test of 6%. With a threshold value of 20%, Δ PP would predict preload responsiveness with a sensitivity of 100%, a specificity of 40%, and a Youden test of 40%. In our study, 6 donors had a Δ PP at least 20%, and the improvement of CI was significant in this group ($P = .008$) but not among the 19 patients with a baseline Δ PP less than 20% (Fig. 3). The AUC for Δ Vpeak was 0.61 (95% CI, 0.48–0.85). The AUC for TAPSE and RV dilation was 0.49 (95% CI, 0.44–0.80) and 0.7 (95% CI, 0.50–0.91), respectively.

3.2.5. Intraobserver and interobserver variability

Intraobserver variability was 3% (1%–4%). Interobserver variability was 2% (1%–7%).

3.3. Organ harvesting

Among the 25 subjects included, multiorgan harvesting procedures were performed in 18 subjects and 7 harvesting were not performed because of refusal by next-of-kin ($n = 6$) or medical contraindication ($n = 1$), which led to the harvesting 36 kidneys, 11 livers, 6 hearts, 5 lungs, and 1 pancreas. The mean number of organs harvested was significantly higher in responders than in nonresponders: 3.5 (3–5) and 2.5 (2–3), respectively ($P = .03$). There was a trend toward more organ donation refusal, and procedure withdrawal for medical reasons was higher in the responders group ($n = 5$) than in the nonresponders ($n = 2$), but the difference did not reach statistical significance.

4. Discussion

This study aimed to evaluate the ability of Δ PP to predict CI increase after VE in brain-dead subjects presenting circulatory failure. Pulse pressure variation with a threshold of 13% was poorly correlated with fluid responsiveness, whereas sensitivity was 100% when the Δ PP limit was set to 20%. There was a significant difference in organ harvesting between responders and nonresponders,

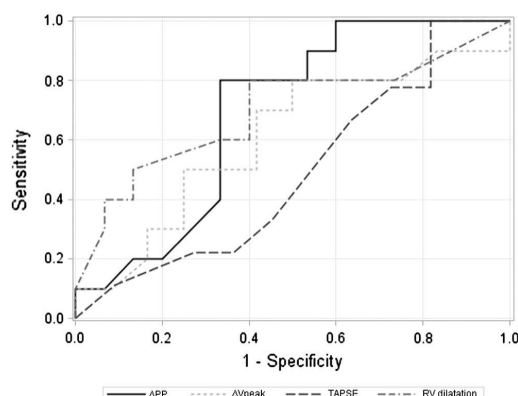


Fig. 2. Receiver operating characteristic curves.

suggesting that discriminating these 2 populations could be relevant to improve the number of organs available for transplantation.

Circulatory failure is common and complex in brain-dead donors [2]. The causes of decrease in CI of brain-dead subjects could associate (1) hypovolemia as a consequence of incomplete volume resuscitation or excessive diuresis owing to diabetes insipidus, (2) vascular vasodilation secondary to the loss of central vasomotor tone, (3) decrease of circulating catecholamines after cerebral herniation, and (4) cardiogenic shock secondary to myocardial contusion in case of trauma or myocardial dysfunction after a catecholamine storm [14]. Loss of sympathetic tone could, at least in part, be the consequence of neuroendocrine alterations, which frequently occur after brain death. In a recent study [15], the authors demonstrated that 87% of donors had adrenal insufficiency and supplementation with hydrocortisone led to a significant reduction in the norepinephrine dose. Therefore, circulatory failure in brain-dead subjects is complex because all of the types of pathophysiological mechanisms described above may be present, each to a variable degree. In the setting of brain death, choosing between fluid therapy and vasopressors may therefore be a challenging issue for the attending physician.

If hypotension occurs, an “easy-to-use” tool should be available to attempt proper administration of VE or vasopressors. In order to guide VE, ΔPP has been proposed in septic patients [4]. A ΔPP of 13% or greater accurately predicted fluid responsiveness in patients presenting a septic shock with a sensitivity of 94% and a specificity of 96%.

Because ΔPP is widely available, it has been used extensively in nonseptic patients and quite naturally in brain-dead subjects. However, to our knowledge, no data evaluating the accuracy of ΔPP during brain death have been published to date. The current results suggest that a ΔPP threshold set at 13% will inaccurately define fluid responsiveness. Increasing the threshold to 20% would be more efficient to detect hypovolemia, but with a poor AUC.

Fluid responsiveness was studied in an observational monocentric 21-donor series [16]. The authors found that fluid responsiveness (defined as $\Delta PP \geq 13\%$) occurred in 48% of donors, which is consistent with our median ΔPP values, although most donors had undergone trauma in our study. Murugan et al [16] found in a univariate analysis that a ΔPP of 13% or greater was associated with lower organ yield, whereas we found that fluid responsiveness ($CI \geq 15\%$) was associated with more organ yield. However, in the study by Murugan et al, CI modifications after VE were not studied, thereby avoiding assessment of which donors were truly fluid responders. In our study, we cannot exclude that some fluid unresponsive donors could have received detrimental VE for organs, knowing the side effects of VE such as cardiac dysfunction or inflammatory disorders [17]. Moreover, nonresponder patients could have received detrimental VE before brain death. In such cases, VE could also have been detrimental for organs [17]. However, it should be kept in mind that apart from the hemodynamic status, organ donation depends on several parameters (age, previous medical condition [7]). No causation link can be drawn between organ harvesting and hemodynamic status.

The evaluation of RV function was suggested to be important regarding fluid responsiveness evaluation. Mahjoub et al [18] could discriminate responders from nonresponders by monitoring RV systolic function in 35 patients with septic shock with a sensitivity of 91% and a specificity of 83%. We evaluated RV systolic function, in order to ascertain that a potential ΔPP false positivity could have been the consequence of RV failure. In this setting, Stoica et al [19] found RV systolic dysfunction in 33 consecutive donors compared with 10 patients undergoing coronary artery surgery. Astonishingly, brain-dead donors experienced an increased stroke volume along with a decreased ejection fraction [19]. These data underline the fact that evaluating systolic RV function is complex because abnormalities are not always correlated with CO alterations [19]. Apart from systolic dysfunction, dilation related with an increased RV afterload can also induce RV failure [11]. The increase of RV afterload leading to RV dilation could be observed after brain death because of neurogenic pulmonary edema [20–22], nosocomial pneumonia [23,24], or atelectasis [25]. In our study, 76% of the subjects displayed mild to severe RV dilation, but no echocardiographic sign of RV systolic failure (assessed with TAPSE [26]) was recorded. The high incidence of RV

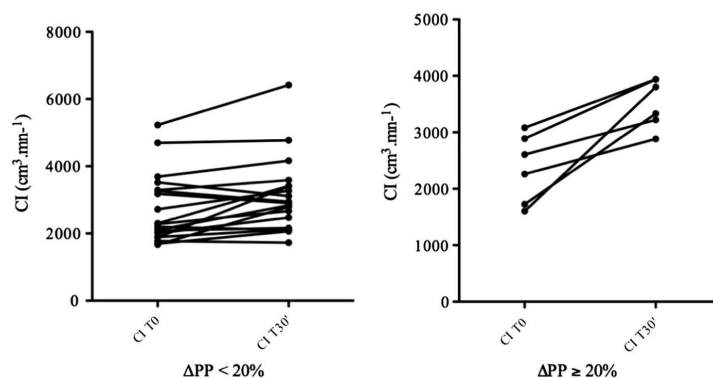


Fig. 3. Modifications of CI after VE in subjects with a ΔPP at baseline less than 20 and at least 20%. There was no difference regarding CI at baseline between the 2 groups ($P = 0.8$).

Please cite this article as: Cinotti R, et al, Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: A multicentric echocardiographic observational study, J Crit Care (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.027>

dilation could therefore explain false positivity and, subsequently, the high overlap of ΔPP value between responders and nonresponders. In accordance with these data, Mahjoub et al [18] found a trend toward a higher rate of dilated RV in the nonresponder group. Finally, the RV patterns observed after brain death (preserved systolic function and moderate to severe dilation) suggest that RV evaluation is mandatory to rule out false-positive patients [18,27].

Because echocardiographic ΔV_{peak} has been described as a useful surrogate marker of fluid responsiveness in septic shock [12], we also evaluated this parameter. In 19 patients with septic shock [12], ΔV_{peak} was higher in responders than in nonresponders. In our study, ΔV_{peak} was unable to discriminate responders from nonresponders.

Several limitations should be noted. First, echocardiography is an observer-dependent examination. Because a low intraobserver and interobserver variability was found regarding the evaluation of CI, low-quality echocardiography cannot be advocated to explain these results. Second, before brain death, patients could have received VE. This could alter fluid responsiveness. Another limit is the rather low tidal volume because the mean tidal volume was less than 8 mL kg^{-1} of measured body weight. Criteria for initiating VE are required when caring for organ donors. A 13% ΔPP threshold has been validated in septic patients as well as in other clinical settings. This was confirmed by the meta-analysis of Marik et al [8], where a 12.5% ΔPP threshold was retrieved. In this meta-analysis [8], some patients received mechanical ventilation with a tidal volume of 8 mL kg^{-1} or less. This has justified our choice to perform VE with a 13% ΔPP threshold in brain-dead donors when using a tidal volume of 8 mL kg^{-1} or less [1]. The use of low tidal volume could decrease the sensitivity of ΔPP to predict fluid responsiveness [28]. However, in a recent study, a low tidal volume did not decrease ΔPP sensitivity to predict fluid responsiveness in septic patients [29]. However, despite a low tidal volume, Freitas et al [29] found a good performance of ΔPP to predict fluid responsiveness, probably owing to a high PEEP ($10 \text{ cm H}_2\text{O}$) which could have enabled a good transmission of ventilatory pressure to the circulatory system. Because donors displayed low PEEP (range, 3–5 $\text{cm H}_2\text{O}$) in the present results, this could have impaired ΔPP 's sensitivity and specificity. Also, it should be kept in mind that studies regarding ΔPP in patients receiving mechanical ventilation with low tidal volumes ($\leq 8 \text{ mL kg}^{-1}$) exhibited lower thresholds (6.5% [29] or 7% [30]). Our results are the opposite, and only 2 brain-dead subjects had a ΔPP less than 10% (see Supplementary data 1; Fig. 1) and only 2 were false negative. A low tidal volume cannot be advocated solely to explain the small rate of false negative for ΔPP . Brain-dead donors exhibit a unique hemodynamic pattern, which could be explained by a high incidence of diabetes insipidus and variations in the sympathetic tone and in the neuroendocrine status. All these modifications could alter response to VE. The sample size of our population is rather low. However, according to the central limit theorem [31], the inclusion of 25 patients should enable an accurate description of physiological values. Finally, it should be kept in mind that ΔPP is available in few patients in the ICU [32] including maybe brain-dead donors because of a high incidence of nonvalidity criteria. Larger investigations should be performed to validate our findings.

5. Conclusion

Pulse pressure variation should be used with caution in brain-dead subjects during circulatory failure. A higher than previously described threshold value of ΔPP (20%) could be considered to discriminate responder and nonresponder subjects. Further studies focusing on fluid responsiveness should be performed in order to verify its potential impact on organ donation. Large prospective studies are mandatory to confirm these results, before modifying bedside practices during donor resuscitation.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2014.03.027>.

References

- [1] Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2620–7.
- [2] Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a level I trauma center. *J Trauma* 1990;30:728–32.
- [3] Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009;37:2079–90.
- [4] Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134–8.
- [5] Wijdicks EFM. The case against confirmatory tests for determining brain death in adults. *Neurology* 2010;75:77–83.
- [6] de Groot YJ, Jansen NE, Bakker J, et al. Imminent brain death: point of departure for potential heart-beating organ donor recognition. *Intensive Care Med* 2010;36:1488–94.
- [7] Boulard G, Guiot P, Pottecher T, et al. Management of subjects in a state of brain death and the preservation of organs. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:836–43.
- [8] Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642–7.
- [9] Lauer MS, Larson MG, Levy D. Gender-specific reference M-mode values in adults: population-derived values with consideration of the impact of height. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1039–46.
- [10] McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388–97.
- [11] Vieillard-Baron A. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1310–9.
- [12] Feissel M, Michard F, Mangin I, et al. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001;119:867–73.
- [13] Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, et al. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1001–4.
- [14] Van Bakel AB. The cardiac transplant donor: identification, assessment, and management. *Am J Med Sci* 1997;314:153–63.
- [15] Nicolas-Robin A, Barouk JD, Amour J, et al. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients. *Anesthesiology* 2012;112:1204–10.
- [16] Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, et al. Preload responsiveness is associated with increased interleukin-6 and lower organ yield from brain-dead donors. *Crit Care Med* 2009;37:2387–93.
- [17] Cotton BA, Guy JS, Morris Jr JA, et al. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006;26:115–21.
- [18] Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, et al. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: false-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med* 2009;37:2570–5.
- [19] Stoica SC, Satchithananda DK, White PA, et al. Brain death leads to abnormal contractile properties of the human donor right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:116–23.
- [20] Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995;23:1007–17.
- [21] Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation* 2003;75:1928–33.
- [22] Deehan SC, Grant IS. Hemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Med* 1996;22:672–6.
- [23] Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:32–7.
- [24] Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:823–30.
- [25] Mascia L, Andrews PJ. Acute lung injury in head trauma patients. *Intensive Care Med* 1998;24:1115–6.
- [26] Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526–31.
- [27] Teboul JL, Monnet X. Pulse pressure variation and ARDS. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:398–407.
- [28] De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005;31:517–23.
- [29] Freitas FGR, Bafi AT, Nascente APM, et al. Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *Br J Anaesth* 2013;110:402–8.
- [30] Muller L, Louart G, Bousquet P-J, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2010;36:496–503.
- [31] Fisher H. History of the Central Limit Theorem: from Laplace to Donsker. Springer Verlag; 2011.
- [32] Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth* 2014;112:681–5.

Score de Glasgow [169]

-Réponse Visuelle

- 1 : Absence d'ouverture des yeux
- 2 : Ouverture des yeux à la douleur
- 3 : Ouverture des yeux à la demande
- 4 : Ouverture des yeux spontanée

-Réponse Verbale

- 1 : Absence de réponse verbale
- 2 : Réponse verbale incompréhensible
- 3 : Jargonophasie
- 4 : Réponse inadaptée
- 5 : Réponse adaptée

-Réponse Motrice

- 1 : Absence de réponse motrice
- 2 : Réponse motrice stéréotypée en décérébration
- 3 : Réponse motrice stéréotypée en décortication
- 4 : Réponse motrice en flexion inadaptée
- 5 : Réponse motrice adaptée
- 6 : Réponse motrice à la demande

Score de la World Federation of Neuro-Surgeons [170]

I : Score de Glasgow 15

II : Score de Glasgow 13-14 sans déficit moteur

III : Score de Glasgow 13-14 avec déficit moteur

IV : Score de Glasgow 12-7

V : Score de Glasgow 3-6

Score Abbreviated Injury Scale. Thorax. [171]

Grade		Chest Wall	AIS-90
I	Contusion	Any size	1
	Laceration	Skin and subcutaneous	1
	Fracture	<3 ribs. closed	1-2
II		nondisplaced clavicle.closed	2
	Laceration	Skin. subcutaneous and muscle	1
	Fracture	=>3 adjacent ribs. closed	2-3
		Open or displaced clavicle	2
		Nondisplaced sternum. closed	2
III		Scapular body	2
	Laceration	Full thickness including pleura	2
	Fracture	Open. displaced or flail sternum	2
IV		Unilateral flail segment <3 ribs	3-4
	Laceration	Avulsion of chest wall tissues with underlying rib fractures	4
	Fracture	Unilateral flail chest => 3 ribs	3-4
V	Fracture	Bilateral flail chest	5

Grade		Thoracic vasculature	AIS-90
I		Intercostal artery/vein	2-3
		Internal mammary artery/vein	2-3
		Bronchial artery/vein	2-3
		Oesophageal artery/vein	2-3
		Hemiazygous vein	2-3
II		Unnamed artery/vein	2-3
		Azygous vein	2-3
		Internal jugular vein	2-3
		Subclavian vein	3-4
		Innominate vein	3-4
III		Carotid artery	3-5
		Innominate artery	3-4
		Subclavian artery	3-4
IV		Thoracic aorta. descending	4-5
		Inferior vena cava (intrathoracic)	3-4
		Pulmonary artery. primary intraparenchymal branch	3
V		Pulmonary vein. primary intraparenchymal branch	3
		Thoracic aorta. ascending and arch	5
		Superior vena cava	3-4
		Pulmonary artery. main trunk	4
		Pulmonary vein. main trunk	4
VI		Uncontained total transection of thoracic aorta	5
		Uncontained total transection of pulmonary hilum	4

Grade		Lungs	AIS-90
I	Contusion	Unilateral. <1 lobe	3
II	Contusion	Unilateral. single lobe	3
	Laceration	Simple pneumothorax	3
III	Contusion	Unilateral. >1 lobe	3
	Laceration	Persistent (>72 hrs). airleak from distal airway.	3-4
	Haematoma	Nonexpanding intraparenchymal	3-4
IV	Laceration	Major (segmental or lobar) airway leak.	4-5
	Haematoma	Expanding intraparenchymal	4-5
	Vascular	Primary branch intrapulmonary vessel disruption	3-5
V	Vascular	Hilar vessel disruption	4
VI	Vascular	Total. uncontained transection of pulmonary hilum	4

Thèse de Doctorat

Raphaël CINOTTI

Evaluation de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche du patient neuro-lésé sous ventilation mécanique invasive par échocardiographie en Speckle-Tracking.

Left ventricular longitudinal systolic function evaluation with Speckle-Tracking echocardiography in brain-injured patients undergoing invasive mechanical ventilation.

Résumé

L'analyse de la fonction systolique longitudinale par speckle-tracking permet d'analyser les mouvements de déformations du myocarde ainsi que la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche. Le Strain Longitudinal Global (SLG) est le paramètre le plus étudié en cardiologie et s'intéresse aux déformations du grand axe du ventricule gauche. Il n'existe pas de données sur le SLG chez les patients atteints d'une pathologie cérébrale aiguë placés sous ventilation mécanique, alors que les cardiopathies de stress ont été largement décrites dans ce contexte. Nous avons évalué le SLG chez des patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme. Il existait plus de 30% de cardiopathies de stress évaluée par le SLG, alors que la fraction d'éjection ventriculaire gauche était normale. Chez les patients traumatisés crâniens, nous avons observé une absence de cardiopathies de stress, avec un SLG conservé. Néanmoins nous ne pouvons exclure que les anomalies constatées sont liées aux variations des conditions de charge secondaires à la ventilation mécanique. Nous avons testé l'effet de la ventilation mécanique invasive après anesthésie générale au bloc opératoire sur le SLG, ainsi que les effets du lever de jambe passif. Au décours de l'anesthésie générale, il existe une altération modeste mais significative du SLG. Après une épreuve de lever de jambe passif, l'altération du SLG est persistante. En conclusion, les altérations du SLG témoignant d'une cardiopathie de stress, sont spécifiques en neuro-réanimation, mais l'analyse du SLG doit prendre en compte les variations rapides de conditions de charge.

Mots clés

Speckle-tracking, 2D-strain, échocardiographie, hémorragie sous-arachnoïdienne, traumatisme crânien, ventilation mécanique

Abstract

Speckle-tracking echocardiography allows the analysis of left ventricular strain movements and longitudinal systolic function. Global Longitudinal Strain (GLS) is the most studied parameter in cardiology and provides data regarding strain movements of the left ventricle in the long axis. There are no data regarding SLG in neurocritical care patients undergoing invasive mechanical ventilation, although stress cardiomyopathy has been numerously described in this context. We have studied GLS in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. We identified over 30% of stress cardiomyopathy with GLS along with preserved left ventricular ejection fraction. In patients with traumatic brain injury, GLS was preserved implying the absence of stress cardiomyopathy. However, we could not rule out that GLS alterations were the consequences of the variations in the loading conditions of the left ventricle, because of mechanical ventilation. We tested these effects in patients undergoing invasive mechanical ventilation with general anaesthesia in the operating room. We also tested the effects of passive leg raising. After general anaesthesia, we witnessed a moderate but significant GLS impairment. After a passive leg raising test, GLS impairment was still present. In definite, GLS's modifications are specific of the neurocritical care setting and imply the existence of stress cardiomyopathy, but GLS analysis must consider rapid modifications of the loading conditions.

Key Words

Speckle-tracking, 2D-strain, echocardiography, subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, mechanical ventilation

L'Université Bretagne Loire

