



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Επαμεινώνδας Ζακυνθινός

Διδακτορική Διατριβή

«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΗ

ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ»

υπό

ΣΠΑΘΟΥΛΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2023

© 2023 ΣΠΑΘΟΥΛΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6^η/18-01-2023 ΓΣΕΣ):

- | | |
|---|--|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Ζακυνθινός Επαμεινώνδας
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Μακρής Δημοσθένης
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Δανιήλ Ζωή
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, , Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Σκουλαρίγκης Ιωάννης
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Γιαμούζης Γρηγόριος
Αναπληρωτής. Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Μπόγδανος Δημήτριος
Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Πανταζόπουλος Ιωάννης
Επίκουρος. Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με την επίβλεψη, ενθάρρυνση και αμέριστη συμπαράσταση του Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κ.

Επαμεινώνδα Ζακυνθινού που μου έκανε την τιμή να με επιλέξει και να μου αναθέσει την εκπόνηση του παρόντος ερευνητικού έργου. Τον ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας κ. Δημοσθένη Μακρή, η συμβολή του οποίου στη διεκπεραίωση αυτού του έργου ήταν ουσιώδης και καθοριστική καθώς και την Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κα. Ζωή Δανιήλ που ως μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής μου παρείχε τις εύστοχες και χρήσιμες παρατηρήσεις της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

Αισθάνομαι επίσης την υποχρέωση να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον κ. Ιωάννη Παπανικολάου, Καρδιολόγο-Εντατικολόγο, διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ο κ. Παπανικολάου επιμελήθηκε προσωπικά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, όπως επίσης και τη διάρθρωση και συγγραφή του άρθρου της ξενόγλωσσης δημοσίευσης.

Επιπρόσθετα θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγο μου Μπούλιαρη Αικατερίνη νοσηλεύτρια MSc για την πολύτιμη συμβολή και βοήθεια της στην συγγραφή και επιμέλεια του τελικού κειμένου της διατριβής.

Ανεκτίμητη επίσης ήταν η έμπρακτη βοήθεια των ειδικευομένων της Καρδιολογικής Κλινικής του Γ. Ν. Τρικάλων, Καρελά Δημήτρη, Σύρμου Γρηγόρη και Αγγελοπούλου Στέλλας , στη συγγραφή του άρθρου της ξενόγλωσσης δημοσίευσης.

Τέλος οφείλω θερμές ευχαριστίες στην οικογένεια μου για την υπομονή και την αμέριστη συμπαράσταση που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα

Σπαθούλας Κωνσταντίνος

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑ: ΣΠΑΘΟΥΛΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 26 Οκτωβρίου 1977

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ΒΕΡΟΙΑ ΗΜΑΘΙΑΣ

1997:Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου

Θεσσαλονίκης μετά από Πανελλήνιες εξετάσεις

2002: Πτυχίο Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

2002-2004: Υπηρεσία Υπαίθρου, Κέντρο Υγείας Αριδαίας Πέλλας

2004-2006: Ειδικευόμενος ιατρός Παθολογικής κλινικής Γ. Ν. Σερρών

2006: Εκπλήρωση στρατιωτικής θητείας

2007-2011: Ειδικευόμενος ιατρός Καρδιολογικής κλινικής Γ. Ν. Λάρισας

2011: Τίτλος Ειδικότητας Καρδιολογίας

2012-2014: Επικουρικός Επιμελητής Β', Καρδιολογική Κλινική Γ. Ν.

Κατερίνης

2014-2016: Εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία, ΚΕΘ Π. Γ. Ν.

Λάρισας

2016-2019: Επικουρικός Επιμελητής Β', Καρδιολογική Κλινική Γ. Ν

Τρικάλων

2018:Τίτλος Εξειδίκευσης στην Εντατική Θεραπεία

2019: Διορισμός ως Επιμελητής Β΄ΤΕΠ Γ. Ν. Τρικάλων

2022: Διορισμός ως Διευθυντής στην Καρδιολογική κλινική Γ. Ν.

Τρικάλων

Επιστημονικό έργο

Ομιλητής σε πανελλήνια και διεθνή συνέδρια Καρδιολογίας και

Εντατικής Θεραπείας

Ανακοινώσεις σε πανελλήνια και διεθνή συνέδρια

Συμμετοχή σε πολλά συνέδρια- σεμινάρια

Συγγραφή κεφαλαίων σε βιβλία Εντατικής Θεραπείας

Δημοσιεύσεις σε ελληνικά και διεθνή περιοδικά

Ερευνητικό έργο

Συμμετοχή στην μελέτη ILIAKTIS (Electronic medical registry of acute coronary syndromes in Greece)

Άλλα προσωπικά στοιχεία

Είμαι παντρεμένος με τη νοσηλεύτρια Μπούλιαρη Αικατερίνη και

έχουμε δύο παιδιά

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά , Γερμανικά

**«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΗΠΤΙΚΗ
ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ»**

ΣΠΑΘΟΥΛΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ζακυνθινός Επαμεινώνδας** Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Κλινική
Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Μακρής Δημοσθένης** Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Κλινική
Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δανιήλ Ζωή** Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Πνευμονολογική κλινική,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο ρόλος της υπερηχοκαρδιογραφίας στη σηπτική καταπληξία παραμένει αμφιλεγόμενος, καθώς η καταστολή του καρδιακού μεταφορτίου, λόγω ελαττωμένων περιφερικών αντιστάσεων, υπερεκτιμά τη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και αποκρύπτει τη σηπτική μυοκαρδιοπάθεια (ΣΜ).

Σκοπός της μελέτης: Η στατιστική συσχέτιση των υπερηχοκαρδιογραφικά μετρούμενων όγκου παλμού και καρδιακής παροχής σε σχέση με τοποθετημένο σύστημα αιμοδυναμικής παρακολούθησης με βάση τη θερμοαραίωση (PiCCO) σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, καθώς και η αναγνώριση πιθανών υποτύπων της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας μελετώντας το τροποποιημένο με βάση το μεταφόρτιο κλάσμα εξώθησης της ΑΚ (LVEF) και το ολοκλήρωμα ταχύτητας- χρόνου στο χώρο εξόδου της ΑΚ (LVOT VTI) για δεδομένες τιμές συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR)

Μέθοδοι: Σε αυτή τη μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης συμπεριλάβαμε 14 ασθενείς σε μηχανικό αερισμό και σηπτικό σοκ, με τοποθετημένο σύστημα αιμοδυναμικής παρακολούθησης με βάση τη θερμοαραίωση (PiCCO). Παράλληλες και ταυτόχρονες υπερηχοκαρδιογραφικές και επεμβατικές μετρήσεις (71 μετρήσεις συνολικά) ελήφθησαν από την εμφάνιση της σηπτικής καταπληξίας και κάθε 12 ώρες, για συνολικά 60 ώρες ή μέχρι τον θάνατο του ασθενούς.

Αποτελέσματα: Ο όγκος παλμού, υπολογιζόμενος από το LVOT VTI, και η καρδιακή παροχή συσχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις PiCCO μετρήσεις ($r \geq 0.993$, $p < 0.001$). Το LVEF και το LVOT VTI έδειξαν γραμμική και εκθετικά αντίστροφη συσχέτιση με τις SVR ($R^2 = 0.183$ vs. 0.507 και $p < 0.001$ vs. $p < 0.001$, αντίστοιχα). Το τροποποιημένο με βάση το μεταφόρτιο κλάσμα εξώθησης (LVEF), μπορεί να ορίσει τη βαρύτητα της ΣΜ (ήπια $\geq 90\%$, $80\% \leq$ ενδιάμεση $< 90\%$ και σοβαρή $< 80\%$). Η ήπια ΣΜ εμφανίζει φυσιολογικό/ υπερ-φυσιολογικό LVEF, φυσιολογικά VTI και SVR. Η ενδιάμεσης βαρύτητας ΣΜ εμφανίζει χαμηλότερο LVEF και SVR, αλλά αυξημένο τελοδιαστολικό όγκο αριστερής κοιλίας (LVEDV), VTI, όγκο παλμού και καρδιακή παροχή, συγκρινόμενη με την ήπια ($p < 0.05$). Η σοβαρή ΣΜ ξεχωρίζει από την ενδιάμεση με σημαντικά χαμηλότερα LVEF, LVEDV, VTI, όγκο παλμού, καρδιακή παροχή και σημαντικά μεγαλύτερες SVR ($p < 0.05$). Το LVEF και το VTI μειώνονται με την πάροδο του χρόνου στην ήπια

ΣΜ, το LVEF μειώνεται στην ενδιάμεση ΣΜ, ενώ στη σοβαρή αυξάνονται σταδιακά και τα δυο. Το LVEF και το VTI αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στην αναγνώριση της σοβαρής ΣΜ. Το VTI, αλλά όχι και το LVEF, έδειξε σημαντική διαγνωστική ακρίβεια στην αναγνώριση τιμών $SVR < 800 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ και $SVR > 1500 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$.

Συμπεράσματα: Η χρήση του υπερήχου καρδιάς επι κλίνης σε ασθενείς ΜΕΘ για τη μέτρηση LVEF, VTI και τις τροποποιημένες για τις αγγειακές αντιστάσεις τιμές αυτών, βοηθά στην αναγνώριση των φαινοτύπων της ΣΜ, το βαθμό της υποκείμενης αγγειοπάρεσης και τις μεταβολές της καρδιακής παροχής στο σηπτικό σοκ.

Στους γονείς μου Δημήτρη και Παναγιώτα

Στη σύζυγό μου Αικατερίνη

Στα παιδιά μου Δημήτρη και Ηλία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	19
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	19
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	23
ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	25
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ	25
3.1 Εισαγωγή.....	25
3.2 Η συστηματική κυκλοφορία στη σήψη: η αριστερή κοιλία	25
3.3 Η συστηματική κυκλοφορία στη σήψη : αγγειοδιαστολή.....	28
3.4 Η πνευμονική κυκλοφορία στη σήψη.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	31
ΣΗΠΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ	31
4.1 Εισαγωγή.....	31
4.2 Επιδημιολογία	31
4.3 Παράγοντες κινδύνου	32
4.4 Πρόγνωση.....	32
4.5 Διάγνωση.....	32
4.5.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα	32
4.5.2 Βιοδείκτες.....	33
4.5.3 Υπερηχοκαρδιογράφημα	33
4.5.4 Επεμβατική μέτρηση καρδιακής παροχής.....	33
4.6 Θεραπεία	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	35
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ ..	35
5.1 Εισαγωγή.....	35
5.2 Συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας	35
5.3 Διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.....	37
5.4 Μεταβλητότητα των μετρήσεων	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	40
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ	40
6.1 Εισαγωγή.....	40
6.2 Σύντομη ιστορική αναδρομή.....	40
6.3 Τεχνική θερμοαραίωσης με καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery thermodilution).....	42

6.4 Μέθοδος PiCCO.....	44
6.5 Υπερηχοκαρδιογραφική μέτρηση καρδιακής παροχής	48
6.5.1 Αρχές των υπερήχων Doppler	48
6.5.2 Υπολογισμός καρδιακής παροχής	50
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....	59
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....	61
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	61
8.1 Πληθυσμός ασθενών	61
8.2 Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (ΤΤΕ) και μετρήσεις PiCCO	62
8.2.1 Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς.....	62
8.2.2 PiCCO μετρήσεις.....	64
8.3 Μαθηματικά μοντέλα για τον υπολογισμό των τροποποιημένων για το μεταφόρτιο τιμών των LVEF και LVOT VTI	67
8.3.1 Το LVEF σε σχέση με το SVR, εισαγωγή του νέου δείκτη «LVEF προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο» (aLVEF).....	67
8.3.2 Το VTI σε σχέση με το SVR, εισαγωγή του νέου δείκτη «VTI προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο» (aVTI).....	68
8.4 Στατιστική ανάλυση	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.....	71
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	71
9.1 Συσχέτιση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.....	73
9.2 Συσχέτιση LVOT VTI με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.....	73
9.3 Ο ρόλος των προσαρμοσμένων για το μεταφόρτιο δεικτών LVEF και VTI στη διαστρωμάτωση βαρύτητας της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας.	74
9.4 Η χρήση του LVOT VTI στην αξιολόγηση της καρδιακής παροχής στη σηπτική καταπληξία.....	75
9.5 Η κινητική του LVEF και του VTI στις υποομάδες της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας .	77
9.6 Η χρήση της συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην αξιολόγηση της σοβαρής σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και των μη φυσιολογικών συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10.....	80
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	80
10.1 Περιορισμοί της μελέτης.....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11.....	85
ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	85

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	87
ΑΡΘΡΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	96

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σήψη αποτελεί μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση που συμβαίνει όταν η ανταπόκριση του οργανισμού σε μία λοίμωξη στρέφεται εναντίον του ίδιου του οργανισμού και των ιστών του. Παρά τις σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση της, παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου στους βαρέως πάσχοντες και η συχνότερη μη καρδιολογική διάγνωση στις καρδιολογικές μονάδες εντατικής θεραπείας.

Η σηπτική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μία ολοένα αυξανόμενη αναγνωρίσιμη μορφή παροδικής καρδιακής δυσλειτουργίας στους σηπτικούς ασθενείς. Όμως παρά το γεγονός ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και στην πρόγνωση των ασθενών με σήψη και σηπτική καταπληξία, δεν έχει έως τώρα δοθεί η δέουσα σημασία στο σύνδρομο αυτό, ενώ ακόμα και σημαντικά συγγράμματα στον τομέα της εντατικής θεραπείας δεν περιλαμβάνουν εκτενείς αναφορές στη σηπτική μυοκαρδιοπάθεια.

Ένα επιπλέον πρόβλημα που ανακύπτει όσον αφορά στην καρδιακή λειτουργία στη σήψη και στη σηπτική καταπληξία, είναι το γεγονός ότι οι συνήθεις υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της συστολικής καρδιακής λειτουργίας, μπορεί στη σήψη να εμφανίζονται ψευδώς φυσιολογικοί, καθώς δεν λαμβάνονται υπόψιν οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις.

Πέραν τούτου ακόμα και η υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση της καρδιακής παροχής σε σηπτικούς ασθενείς καθίσταται αρκετές φορές δυσχερής και η συσχέτιση της με επεμβατικές μεθόδους μέτρησης της καρδιακής παροχής τίθεται υπό αμφισβήτηση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι αφενός η συσχέτιση των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών συστολικής λειτουργίας με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και η σύγκριση της υπερηχοκαρδιογραφικά μετρούμενης καρδιακής παροχής με επεμβατικές μεθόδους μέτρησης σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και αφετέρου η καλύτερη κατανόηση υπομορφών της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας με τη βοήθεια του υπερηχοκαρδιογραφήματος.

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε τηρώντας τις προδιαγραφές της υπουργικής απόφασης υπ' αριθμ Α6/10983/1 (ΦΕΚ 886/Β20-12-1984) περί «Διεξαγωγής κλινικών δοκιμών,

φαρμάκων και προστασίας του ανθρώπου», η οποία παραπέμπει στη διακήρυξη του Ελσίνκι και τις μεταγενέστερες αναθεωρήσεις, προκειμένου να τηρηθούν απαρέγκλιτα οι δεοντολογικές αρχές σχετικά με την έρευνα που αφορά σε ανθρώπους. Επιπλέον έλαβε την έγκριση της Συνέλευσης Ειδικής Σύθεσης του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η δομή της παρούσας μελέτης περιλαμβάνει αρχικά τον Πρόλογο, όπου αναλύονται οι λόγοι εκπόνησης του παρόντος ερευνητικού έργου. Ακολουθεί το Γενικό Μέρος, όπου περιγράφονται αναλυτικά η καρδιακή λειτουργία στη σήψη, η σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, καθώς και οι υπερηχοκαρδιογραφικές και επεμβατικές μέθοδοι μέτρησης της καρδιακής παροχής.

Στο Ειδικό Μέρος περιγράφονται ο σκοπός, το υλικό και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε. Παρουσιάζεται η συσχέτιση των υπερηχοκαρδιογραφικά μετρούμενων δεικτών συστολικής λειτουργίας με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, η σύγκριση των τιμών όγκου παλμού και καρδιακής παροχής μεταξύ υπερηχοκαρδιογραφήματος και μεθόδου θερμοαραίωσης και η ταξινόμηση των υπομορφών της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας. Αναλύονται και συσχετίζονται διεξοδικά τα ευρήματα της μελέτης σε σχέση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα και εξάγονται τα ανάλογα συμπεράσματα.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΣΗΠΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

Η σήψη ορίζεται ως η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση σε λοίμωξη. Ο ορισμός της επομένως βασίζεται σε συμπτώματα και σημεία συστηματικής φλεγμονής σε συνδυασμό με την απόδειξη ή την υποψία συνυπάρχουσας λοίμωξης. Σοβαρή σήψη (severe sepsis) είναι η σήψη η οποία προκαλεί οργανική ανεπάρκεια, ενώ ως σηπτική καταπληξία (septic shock) ορίζεται η κατάσταση εμμένουσας υπότασης που απαιτεί την χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης¹. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της σήψης είναι επομένως ευρύ και μη ειδικό, κυμαινόμενο από ήπια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση λόγω λοίμωξης έως υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση και σημαντική οργανική ανεπάρκεια.

Η ακριβής επίπτωση της σήψης δεν είναι σαφής, αν και έχει υπολογιστεί σε 300 νέες περιπτώσεις ανά 100000 άτομα ανά έτος²⁻³. Η επίπτωση της σήψης και ειδικότερα της σοβαρής σήψης και της σηπτικής καταπληξίας αυξάνεται και αντιπροσωπεύει την μεγαλύτερη κατηγορία ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας⁴⁻⁵. Στις δυτικές κοινωνίες περίπου 10% των εισαγωγών στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας οφείλονται σε σήψη^{4,6}.

Η αντιμετώπιση της σήψης βασίζεται πλέον, μετά από μελέτες αρκετών ετών, σε κατευθυντήριες οδηγίες, κυρίως όσον αφορά την έγκαιρη αναγνώριση της και την άμεση αντιμετώπιση της¹.

Η θνητότητα τόσο της σοβαρής σήψης όσο και της σηπτικής καταπληξίας μειώνεται⁴, παρά ταύτα όμως παραμένει υψηλή σε σχέση με άλλες κατηγορίες ασθενών με κριτική νόσο^{7,8}. Επιπλέον ο κίνδυνος θανάτου στους ασθενείς αυτούς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη βαρύτητα της νόσου, π.χ. αυξάνεται αναλόγως του αριθμού των οργάνων που ανεπαρκούν^{9,10}.

Η κυκλοφορική καταστολή αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της σοβαρής σήψης και ιδιαίτερα της σηπτικής καταπληξίας. Η κλινική κατάσταση μπορεί να επιπλακεί περαιτέρω αν υπάρχει και καρδιακή δυσλειτουργία ως επακόλουθο της

σήψης. Υπάρχει γενική ομοφωνία ότι η εμφάνιση καρδιακής δυσλειτουργίας αυξάνει τη θνησιμότητα στη σήψη, άλλα παρόλα αυτά οι χαρακτήρες, η συχνότητα και οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της δεν είναι αρκετά σαφείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

3.1 Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή καταστολή στη σήψη πρωτοπεριγράφηκε πριν μισό αιώνα περίπου. Περιγράφηκε αρχικά ως μία κατάσταση χαμηλής καρδιακής παροχής (CO :cardiac output) με αδύναμο σφυγμό και ψυχρό δέρμα, σημεία δηλαδή ανεπαρκούς παροχής^{11,12}. Η παρουσία φυσιολογικής ή /και αυξημένης καρδιακής παροχής και ελαττωμένων περιφερικών αντιστάσεων (SVR : systemic vascular resistance) αναδείχθηκαν επίσης ως σημεία σηπτικής καταπληξίας¹³ και η αποτυχία των σηπτικών ασθενών να αυξήσουν την καρδιακή παροχή μετά από ανάνηψη με επαρκή χορήγηση υγρών ερμηνεύτηκε ως μία ακόμα μορφή καρδιαγγειακής καταστολής¹⁴.

Για πρώτη φορά η λειτουργία της καρδιάς στη σήψη απεικονίστηκε το 1984 με τη χρήση ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας¹⁵. Σε μια σειρά 20 ασθενών αναδείχθηκε αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVEDV : left ventricle end diastolic volume) με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (EF : ejection fraction).

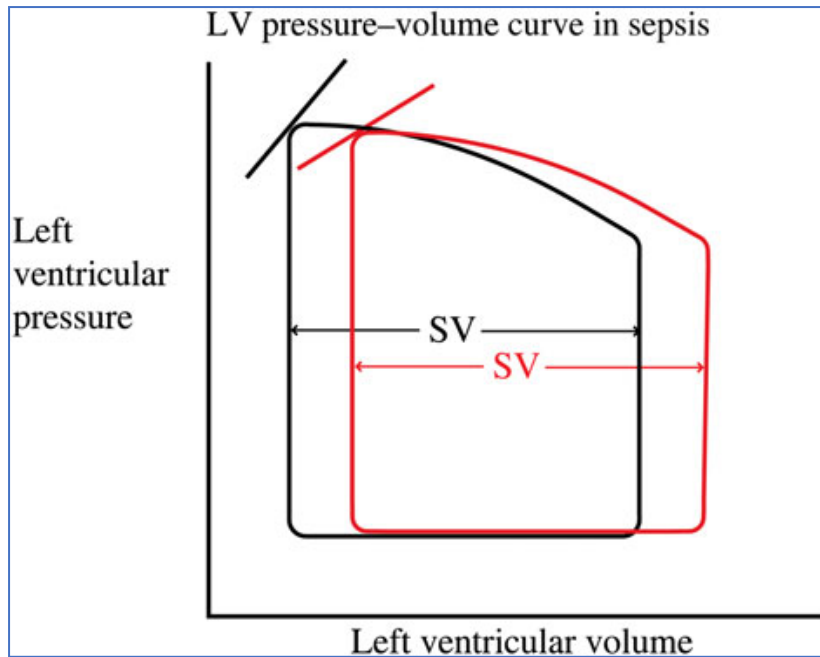
3.2 Η συστηματική κυκλοφορία στη σήψη: η αριστερή κοιλία

Η αριστερή κοιλία συσπώμενη μεταφέρει το αίμα στην συστηματική κυκλοφορία διασφαλίζοντας την αιμάτωση και οξυγόνωση των οργάνων. Η συστηματική κυκλοφορία είναι ένα σύστημα υψηλών αντιστάσεων και χαμηλής χωρητικότητας. Ο όγκος παλμού (SV:stroke volume) της αριστερής κοιλίας εξαρτάται από το προφόρτιο, το μεταφόρτιο και την συσταλτικότητα (η ενδογενής ικανότητα της μυοκαρδιακής ίνας για σύσπαση, η οποία είναι ανεξάρτητη του προφορτίου και του μεταφορτίου), ενώ κατά τη διαστολική περίοδο λαμβάνουν χώρα η κοιλιακή πλήρωση και η αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών. Παράγοντες που καθορίζουν τη διαστολική λειτουργία είναι η μυοκαρδιακή χάλαση (ενεργητικό φαινόμενο) και οι παθητικές ιδιότητες της κοιλίας όπως η σκληρότητα (stiffness) και η γεωμετρία της.

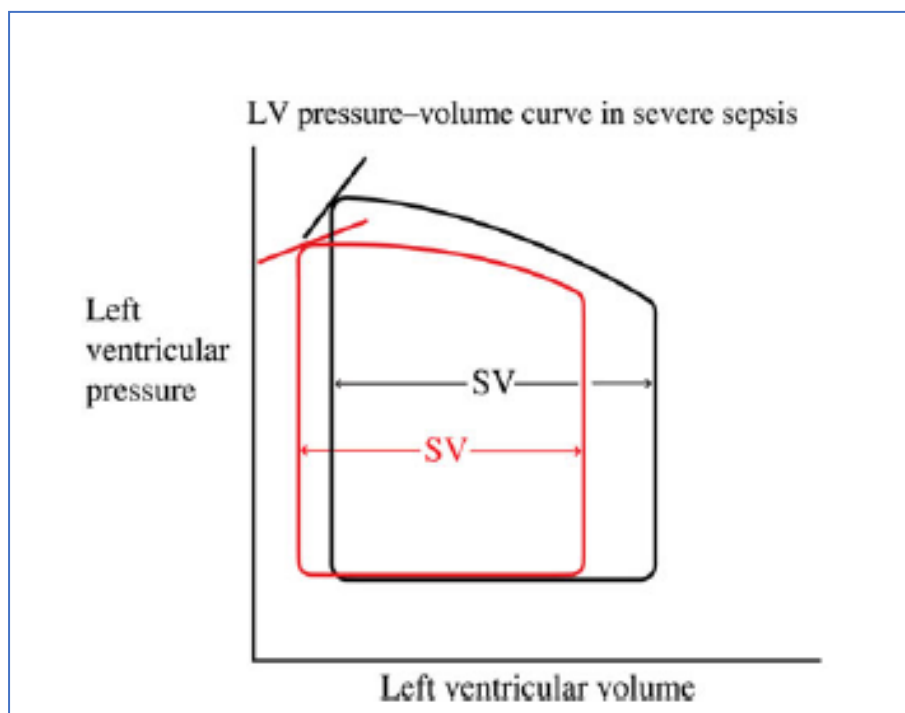
Η σύζευξη διέγερσης–συστολής είναι η διαδικασία κατά την οποία το δυναμικό ενεργείας (action potential) μετατρέπεται σε μυϊκή συστολή. Η άφιξη ενός δυναμικού

ενεργείας στο καρδιακό μυοκύτταρο έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο ασβεστίου στο κύτταρο και την περαιτέρω απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Αυτή η εξαρτώμενη από το ασβέστιο απελευθέρωση ασβεστίου μεσολαβείται μέσω του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RyR2). Το ασβέστιο εν συνεχεία συνδέεται με τη τροπονίνη-C, προκαλώντας δομικές μεταβολές της, γεγονός που επιτρέπει την σύνδεση ακτίνης-μυοσίνης προκαλώντας βράχυνση της μυοκαρδιακής ίνας και έναρξη της συστολής. Κατόπιν κατά τη διάρκεια της διαστολής λαμβάνει χώρα η επαναπρόσληψη του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω μιας ATP-εξαρτώμενης αντλίας (SERCA :sarco-endoplasmic reticulum ATP-ase). Προκαλείται κατά αυτόν τον τρόπο ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστίου και το κύτταρο προετοιμάζεται για την επόμενη συστολή¹⁶.

Η κλασική εικόνα της σήψης είναι αυτή ενός ασθενούς με χαμηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και διατηρημένη ή αυξημένη καρδιακή παροχή, παρά το γεγονός ότι η καρδιά μπορεί να παρουσιάζει επηρεασμένη συσταλτικότητα. Ο όγκος παλμού συνήθως διατηρείται εντός φυσιολογικών ορίων, παρατηρείται όμως αρκετά συχνά στα αρχικά στάδια της σήψης αύξηση τόσο του τελοδιαστολικού (LVEDV) όσο και του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (LVESV :left ventricle end systolic volume) με ελάττωση του κλάσματος εξώθησης (εικ. 1), ενώ σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία είναι χαρακτηριστική η ελάττωση των όγκων αυτών (εικ. 2) Παρατηρείται επίσης διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με ελαττωμένη ενδοτικότητα (compliance) και αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης (LVEDP : left ventricle end diastolic pressure).



Εικ.1: Καμπύλη πίεσης-όγκου αριστερής κοιλίας στη σήψη. Στην σήψη παρατηρείται αύξηση του τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας. Ο όγκος παλμού διατηρείται φυσιολογικός. Η τελοσυστολική κλίση πίεσης-όγκου επιδεικνύει ελαττωμένη συσταλτικότητα¹⁷.



Εικ.2: Καμπύλη πίεσης-όγκου αριστερής κοιλίας στη σηπτική καταπληξία. Στην σοβαρή σήψη-σηπτική καταπληξία ελαττώνονται οι καρδιακοί όγκοι, ο όγκος παλμού και παρατηρείται περαιτέρω ελάττωση της συσταλτικότητας¹⁷.

Στη σήψη υπάρχει αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω του επαγωγέα της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS)^{18,19}. Η περίσσεια NO παραβιάζει την καρδιακή λειτουργία με 3 μηχανισμούς :

- i. Μειώνει την εισροή ασβεστίου κατά την συστολή οδηγώντας σε ελαττωμένη συσταλτικότητα
- ii. Μειώνει την απορροή ασβεστίου κατά τη διαστολή προκαλώντας διαταραχή στην καρδιακή πλήρωση
- iii. Ελαττώνει την ευαισθησία του μυοκαρδίου σε ενδογενή αδρενεργικά ερεθίσματα, τροποποιώντας την απάντηση της πρωτεϊνικής κινάσης (PK) και του κυκλικού GMP (c-GMP), που αποτελούν τους δευτέρους μεσολαβητές στη σύζευξη διέγερσης–συστολής.

3.3 Η συστηματική κυκλοφορία στη σήψη : αγγειοδιαστολή

Η αγγειοδιαστολή αποτελεί βασική παθοφυσιολογική διαταραχή στη σήψη, οδηγώντας σε χαμηλές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και υπόταση.

Μία απ' τις φυσιολογικές λειτουργίες του NO είναι να προκαλεί μια ενδογενή αντίδραση ως απάντηση σε μεταβολές στη ροή του αίματος στην περιφέρεια (μυογενής έλεγχος). Το NO που υπερπαραγάγεται στο ενδοθήλιο, μέσω της αυξημένης ενεργότητας του iNOS, διαχέεται εντός των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, όπου ενεργοποιεί το ένζυμο γουανυλική κυκλάση. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του κυκλικού GMP προκαλώντας ελάττωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και ενεργοποίηση διαύλων καλίου οδηγώντας σε χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων.

Υπάρχει επιπλέον και άμβλυνση των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών, που υπό φυσιολογικές συνθήκες ελέγχουν την αρτηριακή πίεση. Και πάλι η περίσσεια NO οδηγεί σε ελαττωμένη ανταπόκριση σε ερεθίσματα, όπως η διέγερση του συμπαθητικού και η αυξημένη έκκριση αγγειοτενσίνης II, που σκοπό έχουν την αγγειοσύσπαση, ως αντιρροπιστικό μηχανισμό στην πτώση της αρτηριακής πίεσης.

3.4 Η πνευμονική κυκλοφορία στη σήψη

Η δεξιά κοιλία διαφέρει εμβρυολογικά, δομικά και λειτουργικά απ' την αριστερή. Βασική λειτουργία της είναι να προάγει την ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων. Έχει λεπτό τοίχωμα με μικρή μυϊκή μάζα και αντλεί το αίμα στην πνευμονική κυκλοφορία, που χαρακτηρίζεται από χαμηλές αντιστάσεις (PVR : pulmonary vascular resistance) και υψηλή ενδοτικότητα (compliance).

Όπως και στην αριστερή κοιλία, ο όγκος παλμού της δεξιάς κοιλίας εξαρτάται απ' το προφόρτιο, το μεταφόρτιο και την συσταλτικότητα. Οι μεταβολές στην κοιλιακή λειτουργία της δεξιάς κοιλίας στη σήψη είναι παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν στην αριστερή, με την σημαντική όμως διαφορά, ότι το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας έχει ελαττωμένη μυϊκή μάζα και ναι μεν μπορεί να ανταποκριθεί, μέσω διάτασης, στην αύξηση του προφορτίου, αλλά ανταποκρίνεται ατελώς στην αύξηση του μεταφορτίου, λόγω της σχετικής ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας ως μυϊκή αντλία.

Κατά την σήψη υπάρχει ελαττωμένη συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας ως αποτέλεσμα και πάλι των αυξημένων επιπέδων NO. Παρατηρείται αύξηση του τελοδιαστολικού (RVEDV :right ventricle end diastolic volume) και του τελοσυστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας (RVESV :right ventricle end systolic volume) καθώς και ελάττωση του κλάσματος εξώθησης.

Υπάρχει όμως μια βασική διαφορά μεταξύ της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας στη σήψη. Ενώ στη συστηματική κυκλοφορία υπάρχει ελάττωση των αντιστάσεων, στην πνευμονική κυκλοφορία παρατηρείται αύξηση (πνευμονική υπέρταση). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην πνευμονική υποξική αγγειοσύσπαση (pulmonary hypoxic vasoconstriction) που προκαλείται απ' την αγγειοσύσπαση των μικρών αρτηριολίων της πνευμονικής κυκλοφορίας λόγω της κυψελιδικής υποξίας. Σκοπός της λειτουργίας αυτής είναι να εκτρέψει το αίμα από περιοχές του πνεύμονα που υποαερίζονται σε περιοχές με επαρκή αερισμό, προσπαθώντας να διατηρείται η ισορροπία αερισμού – αιμάτωσης και η ικανοποιητική ανταλλαγή αερίων. Ο μηχανισμός αυτός όμως μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, η οποία λόγω του λεπτού μυϊκού της τοιχώματος, δεν μπορεί να ανταπεξέλθει, προκαλώντας δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια²⁰.

Η πνευμονική υπέρταση στη σήψη οφείλεται όχι μόνο στην ελαττωμένη παραγωγή NO στην πνευμονική κυκλοφορία λόγω υποξίας, αλλά και σε εκσεσημασμένη αγγειοσύσπαση λόγω οξέωσης, αδρενεργικής διέγερσης και αυξημένης τοπικής παραγωγής αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως η ενδοθηλίνη, η αγγειοτενσίνη και η ισταμίνη²¹.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΗΠΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

4.1 Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι η σηπτική μυοκαρδιοπάθεια έχει αναγνωριστεί ως μία ξεχωριστή οντότητα ήδη από το 1984 και τα τελευταία χρόνια λαμβάνει διαρκώς αυξανόμενη προσοχή από την ιατρική κοινότητα, δεν υπάρχουν έως τώρα κοινώς αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια. Παρά ταύτα τα περισσότερα άρθρα ανασκόπησης και οι γνώμες των ειδικών συγκλίνουν σε ορισμένα βασικά κριτήρια αυτής της ιδιαίτερης μορφής καρδιακής δυσλειτουργίας που παρουσιάζονται στον πίνακα 1²². Ένα σημαντικό πρόβλημα των κριτηρίων αυτών αποτελεί το γεγονός ότι για να ανταποκρίνεται στο κριτήριο της αναστρεψιμότητας αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση η επιβίωση του ασθενούς, και δεδομένου της υψηλής θνησιμότητας της σήψης, δημιουργούνται μεθοδολογικά σφάλματα που επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τη διάγνωση της νόσου και τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας
Οξεία και αναστρέψιμη, εντός 7-10 ημερών
Σφαιρική, αμφικοιλιακή δυσλειτουργία με ελαττωμένη συσταλτικότητα
Διάταση αριστερής κοιλίας
Ελαττωμένη ανταπόκριση στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών
Απουσία στεφανιαίας νόσου ως αιτιολογικού παράγοντα

Πιν.1 Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας

4.2 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με σήψη κυμαίνεται από 10 έως 70%²³. Αυτή η μεγάλη απόκλιση μεταξύ των μελετών πιθανότατα προκαλείται, ως ένα βαθμό, από την έλλειψη κοινώς αποδεκτών διαγνωστικών

κριτηρίων και αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα των σηπτικών συνδρόμων όσον αφορά τα αίτια και την βαρύτητα της σήψης, την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση καθώς και το είδος της παρέμβασης αυτής.

4.3 Παράγοντες κινδύνου

Διχογνωμία φαίνεται πως επικρατεί και όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας^{24,25}. Φαίνεται πάντως πως βασικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της νόσου αποτελούν η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο, η βαρύτητα της σήψης, τα υψηλότερα επίπεδα CRP και γαλακτικού οξέος καθώς και η προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια.

4.4 Πρόγνωση

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ήδη από αρχικές μελέτες της νόσου τη δεκαετία του 1980¹⁵ παρατηρείται μία παράδοξα μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (EF<40%) και ελαττωμένη καρδιακή παροχή κατά την αρχική τους εκτίμηση, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί και από πρόσφατες μελέτες^{26,27}. Φαίνεται επιπλέον ότι η μεμονωμένη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας συσχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση²⁸. Ιδιαίτερη σημασία πάντως παρουσιάζει το γεγονός ότι η τακτική υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση των ασθενών με σήψη μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερο απογαλακτισμό από τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και βελτιωμένη επιβίωση²⁹.

4.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, δεδομένου και των μη κοινά αποδεκτών διαγνωστικών κριτηρίων, μπορεί να καταστεί προβληματική. Επιπλέον είναι ιδιαίτερος δύσκολη η διάκριση μεταξύ κυκλοφορικής καταπληξίας και καρδιακής δυσλειτουργίας, που πολλές φορές συνυπάρχουν σε σηπτικούς ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η διάγνωση μπορεί να βασιστεί στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, στους βιοδείκτες, στο υπερηχοκαρδιογράφημα καθώς και στην επεμβατική ή μη μέτρηση της καρδιακής παροχής.

4.5.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δεν υπάρχουν σαφή ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια διάγνωσης της νόσου. Οι συχνότεροι καρδιακοί ρυθμοί είναι ο φλεβοκομβικός ρυθμός και η κολπική μαρμαρυγή και ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δίνεται στην πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή σε σηπτικούς ασθενείς, καθώς φαίνεται ότι αποτελεί σημείο καρδιακής δυσλειτουργίας³⁰. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η έως 20 φορές συχνότερη ηλεκτροκαρδιογραφική εμφάνιση τύπου 1 Brugada σε σηπτικούς ασθενείς³¹ που θα πρέπει οπωσδήποτε να μην συγχέεται με την ισχαιμική καρδιακή νόσο. Σε γενικές γραμμές έχει σημασία ένα τυχόν παθολογικό καρδιογράφημα και ιδιαίτερος οι τυχόν μεταβολές του στην πορεία της νόσου να οδηγούν σε άμεση και ενδελεχή καρδιολογική εκτίμηση του ασθενούς.

4.5.2 Βιοδείκτες

Η τροπονίνη καθώς και το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP : Brain Natriuretic Peptide) παρουσιάζουν αύξηση σε σημαντικό ποσοστό σηπτικών ασθενών και ο βαθμός της αύξησης τους συσχετίζεται με τη βαρύτητα και τη θνησιμότητα της σήψης³². Παρά ταύτα κανείς τους δεν παρουσιάζει ειδικότητα ως προς τη διάγνωση της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας.

4.5.3 Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το υπερηχοκαρδιογράφημα αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας της νόσου και υπάρχει σαφής ομοφωνία ότι όλοι οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς χρήζουν υπερηχοκαρδιογραφικής εκτίμησης.

Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας :Αν και αρχικώς είχε θεωρηθεί ότι η εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης θα μπορούσε να θέσει τη διάγνωση της νόσου, το ελαττωμένο μεταφόρτιο των σηπτικών ασθενών, αποτέλεσμα της κυκλοφορικής καταπληξίας, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς φυσιολογικές τιμές της παραμέτρου^{33,34}. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υποδιάγνωση της νόσου.

Όγκος παλμού και καρδιακή παροχή :Οι παράμετροι αυτοί αν και μπορούν να υπολογιστούν μέσω του υπερηχοκαρδιογραφήματος, επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από το μεταφόρτιο, γεγονός που επίσης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς φυσιολογικές τιμές τους. Παρά ταύτα υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες, οι ασθενείς που επιβιώνουν της σήψης, παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές των δεικτών αυτών κατά την προσέλευση τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών³⁵

Διαστολική δυσλειτουργία: Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία. Η παθολογική χάλαση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με την απεικόνιση με ιστικό Doppler (ε΄ wave < 8 cm/sec) αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη στη σηπτική καταπληξία³⁶. Μία άλλη μελέτη έχει επίσης αναδείξει τη σημασία του λόγου της ταχύτητας της πρώιμης διαστολικής πλήρωσης προς την διαστολική ιστική ταχύτητα του μιτροειδικού δακτυλίου (E/e΄) όσον αφορά την πρόγνωση της σηπτικής καταπληξίας. Επιπλέον ο λόγος αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πίεσης ενσφίνωσης των πνευμονικών τριχοειδών μέσω της μαθηματικής έκφρασης $E/e' + 4,6$ ³⁷.

4.5.4 Επεμβατική μέτρηση καρδιακής παροχής

Παρά το γεγονός ότι είναι η δυνατή η μέτρηση της καρδιακής παροχής και άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων με τη χρήση του καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας (PAC:Pulmonary Artery Catheter) και παρά τον αρχικό ενθουσιασμό από τη χρήση

του σε μία πληθώρα καταστάσεων, τα τελευταία χρόνια ο ρόλος του διαρκώς ελαττώνεται καθώς η χρήση του δεν έχει αποδείξει βελτίωση της επιβίωσης³⁸. Πέραν τούτου η ανεύρεση μιας φυσιολογικής καρδιακής παροχής δεν αποκλείει την ύπαρξη σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, καθώς οι ελαττωμένες περιφερικές αντιστάσεις συχνά οδηγούν σε μία εσφαλμένη υπερεκτίμηση της μετρούμενης καρδιακής παροχής. Προσπαθώντας να ξεπεράσουν το πρόβλημα αυτό οι Werdan και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν τον όρο καρδιακή απόδοση σχετιζόμενη με το μεταφόρτιο (ACP: Afterload- related Cardiac Performance)³⁹. Μιας και τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης προέρχονται μόνο από μια εργασία και ένα κέντρο, συνεχίζει να επικρατεί σκεπτικισμός ως προς τη χρήση του καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας ως ρουτίνα στους σηπτικούς ασθενείς

4.6 Θεραπεία

Δυστυχώς δεν υπάρχουν σαφή θεραπευτικά πρωτόκολλα της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει γενικότερα μέσα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας, όπως είναι η χρήση αγγειοσυσπαστικών και ινότροπων φαρμάκων, η προσεκτική χορήγηση υγρών και ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας με την προσεκτική χρήση β-αποκλειστών²².

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

5.1 Εισαγωγή

Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (ΤΤΕ :transthoracic echocardiography) είναι μια απεικονιστική μέθοδος σε πραγματικό χρόνο (real time) για την οπτικοποίηση της κίνησης της καρδιάς, παρέχοντας τόσο ανατομικές όσο και λειτουργικές πληροφορίες. Η διαγνωστική και προγνωστική του ικανότητα στη σήψη έχουν μελετηθεί σε ικανό βαθμό⁴⁰⁻⁴³ και αποτελεί πλέον μια απ' τις βασικές μεθόδους αιμοδυναμικής παρακολούθησης και εκτίμησης της θεραπείας στη σηπτική καταπληξία⁴⁴⁻⁴⁶.

Με την χρήση του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος δύο διαστάσεων (2D ΤΤΕ) και του Doppler μπορούν να μελετηθούν τόσο η συστολική όσο και η διαστολική λειτουργία. Στην πλειονότητα των έως τώρα μελετών έχουν αναδειχθεί διαταραχές και των δύο αυτών λειτουργιών σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία με την χρησιμοποίηση διαφόρων παραμέτρων^{47,48}. Στην πλειονότητα εξ' αυτών η εκτίμηση γίνεται περίξ του χρόνου εισαγωγής στη ΜΕΘ, ενώ σε ελάχιστες η εκτίμηση γίνεται στην πορεία του χρόνου⁴⁹⁻⁵⁰.

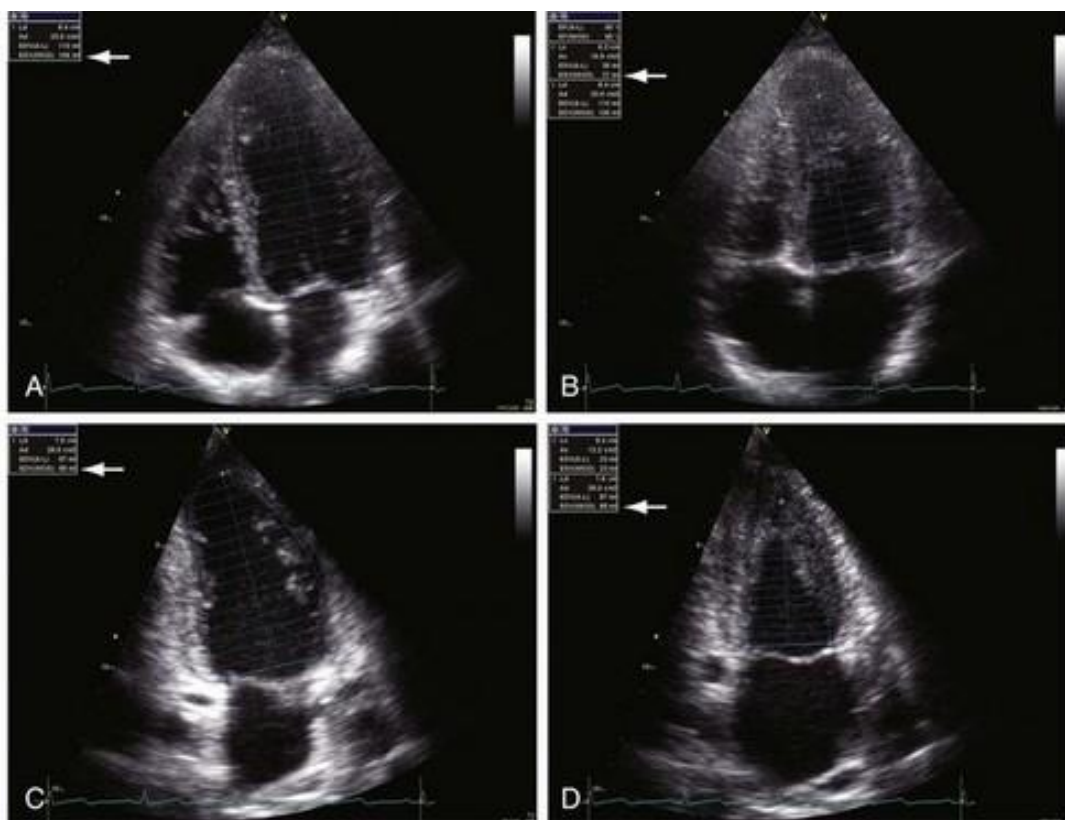
5.2 Συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας

Η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμάται κυρίως μέσω της μέτρησης του κλάσματος εξώθησης (EF : ejection fraction), το οποίο ορίζεται ως ο όγκος παλμού συναρτήσει του τελοδιαστολικού όγκου :

$$LVEF= SV / LVEDV \times 100$$

Η ποσοτική εκτίμηση των όγκων της αριστερής κοιλίας καθώς και του κλάσματος εξώθησης στηρίζεται στην ιχνογράφιση της κοιλότητας της κοιλίας στην

τελοδιαστολή και στην τελοσυστολή στην κορυφαία υπερηχοκαρδιογραφική τομή 2 και 4 κοιλοτήτων απ' όπου υπολογίζονται αυτόματα ο τελοδιαστολικός και ο τελοσυστολικός όγκος αντίστοιχα (εικ. 3). Η τεχνική αυτή, γνωστή ως μέθοδος Simpson (Simpson's method), είναι αυτή που προτείνεται για την υπερηχογραφική εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και θεωρούνται φυσιολογικές τιμές EF άνω του 50%⁵¹.



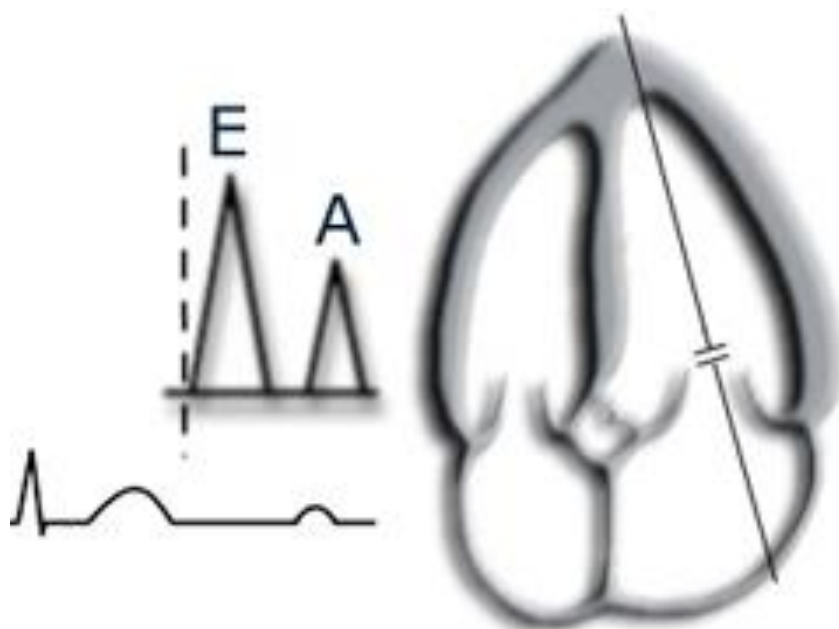
Εικ. 3: Υπολογισμός τελοδιαστολικού και τελοσυστολικού όγκου αριστερής κοιλίας και κλάσματος εξώθησης με τη μέθοδο Simpson.

Το κλάσμα εξώθησης όμως εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από μεταβολές στις περιφερειακές αγγειακές αντιστάσεις (SVR) και είναι πιθανόν στην σηπτική καταπληξία, λόγω της αγγειοδιαστολής που επικρατεί, να υπερεκτιμάται⁵². Σε μία μελέτη ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης αναδείχθηκε στο 38% των ασθενών με σηπτική καταπληξία κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και στο 59% την τρίτη μέρα⁵⁰, καθώς με την χορηγηθείσα αγωγή και την διόρθωση των περιφερικών αντιστάσεων (αύξηση μεταφορτίου) αποκαλύφθηκε η καρδιακή δυσλειτουργία. Είναι

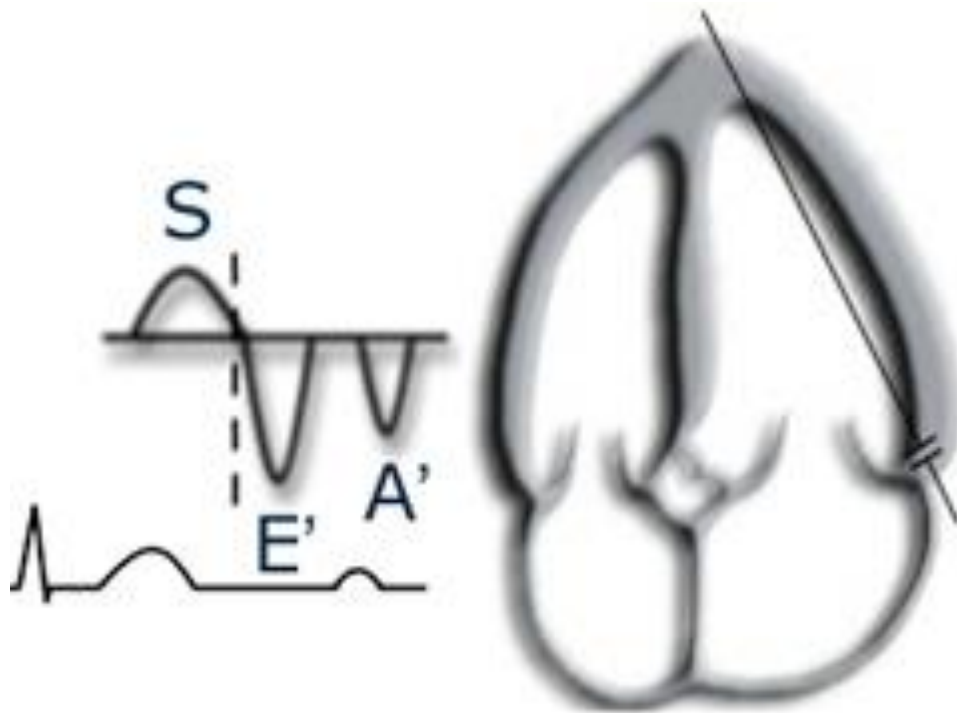
επομένως εμφανές ότι το κλάσμα εξώθησης, σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, δεν αντανακλά επακριβώς την συσταλτικότητα της καρδιάς, καθώς εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό απ' το μεταφορτίο. Ο χρόνος εκτίμησης του δείκτη αυτού, σε σχέση με την πορεία της νόσου και την θεραπεία, είναι υψίστης σημασίας για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής δυσλειτουργίας στη σήψη.

5.3 Διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας

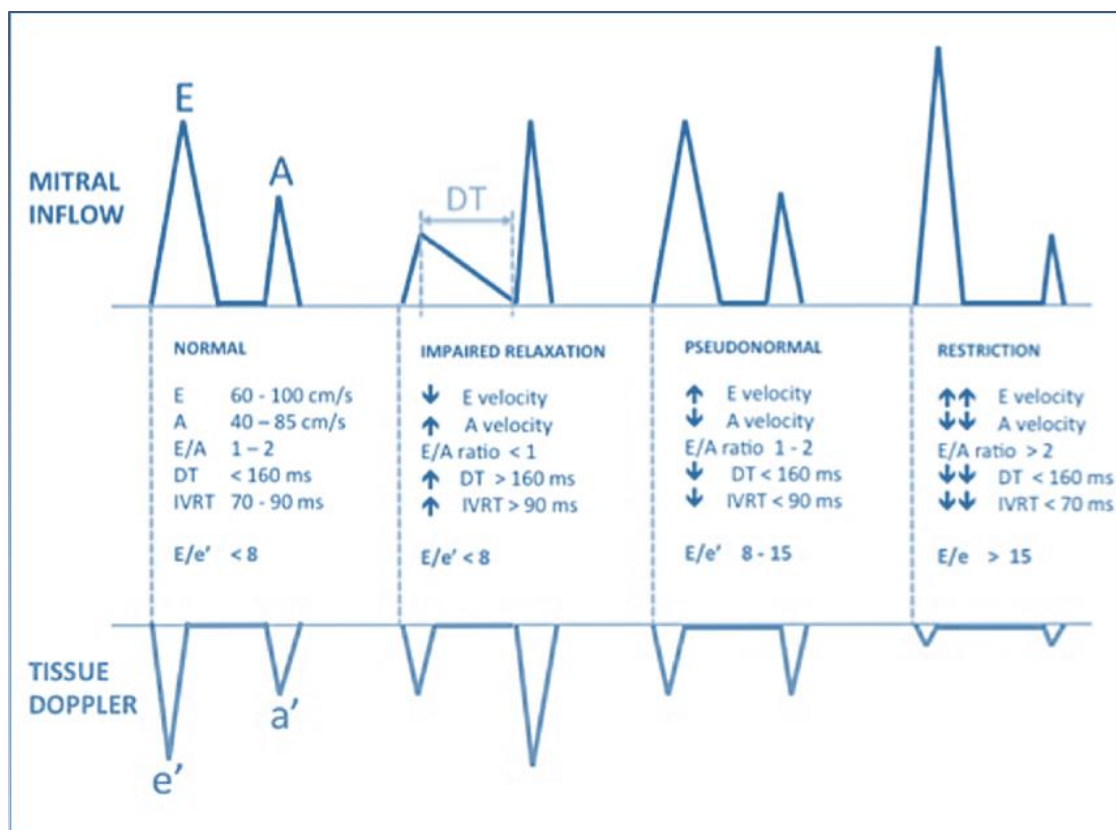
Διάφορες υπερηχογραφικοί παράμετροι χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, οι οποίες αντικατοπτρίζουν διαφορετικές πλευρές της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Οι μετρήσεις, μέσω του Doppler παλμικού κύματος (PW Doppler: pulse wave Doppler), των ταχυτήτων της αιματικής ροής στο επίπεδο της μιτροειδούς βαλβίδας (εικ.4) και οι μετρήσεις των ιστικών ταχυτήτων, μέσω του ιστικού Doppler (TDI : Tissue Doppler imaging), στη βάση του διαφραγματικού και του πλαγίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας (εικ.5) και η συσχέτιση τους (εικ.6) χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον για την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας.



Εικ. 4 : Εκτίμηση διαμιτροειδικής ροής με PW Doppler. Κύμα E: Πρώιμη διαστολική πλήρωση, Κύμα A: Όψιμη διαστολική πλήρωση⁵³.



Εικ.5 : Μέτρηση ιστικών ταχυτήτων μιτροειδικού δακτυλίου στο πλάγιο τοίχωμα. Κύμα E': Πρώιμη διαστολική ιστική ταχύτητα, Κύμα A': Όψιμη διαστολική ιστική ταχύτητα⁵³.



Εικ.6 : Πρότυπα διαμιτροειδικής ροής και ιστικής ταχύτητας⁵⁴

Επιπλέον ο λόγος E/E_m (E/E_m ratio) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας⁵⁵. Η ακρίβεια των μετρήσεων αυτών εξαρτάται απ' την γωνία πρόπτωσης της υπερηχητικής δέσμης και οι μετρούμενες ταχύτητες επηρεάζονται απ' τον ενδαγγειακό όγκο, τις παραμέτρους του αναπνευστήρα και την καρδιακή συχνότητα⁵⁵⁻⁵⁸. Επιπλέον η διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, η υπέρταση, η ισχαιμική καρδιακή νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης⁵⁹, που συχνά συνυπάρχουν στους ασθενείς με σηπτική καταπληξία, καθιστώντας την εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας αρκετά περίπλοκη.

5.4 Μεταβλητότητα των μετρήσεων

Οι μετρήσεις που χρησιμοποιούνται για την υπερηχογραφική εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας δεν είναι πλήρως αυτοματοποιημένες και, ως εκ τούτου, είναι ως ένα βαθμό εγγενώς υποκειμενικές. Στον τομέα της καρδιολογίας η επίπτωση της εξάρτησης από τον μελετητή (observer dependence) στις μετρήσεις είναι αρκετά μελετημένη⁶⁰⁻⁶¹ και ιδιαίτερος στον τομέα της stress υπερηχοκαρδιογραφίας, μία σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των μελετητών έχει περιγραφεί, ακόμα και ανάμεσα σε έμπειρους μελετητές⁶². Στον τομέα της εντατικής θεραπείας υπάρχει έλλειψη αντίστοιχων δεδομένων, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν, ότι συχνά οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία παρουσιάζουν ταχυκαρδία, έχουν υψηλά επίπεδα ενδογενών και εξωγενών κατεχολαμινών και παρατηρείται συχνά δυσκολία στην απόκτηση κατάλληλων υπερηχοκαρδιογραφικών εικόνων, κατάσταση που προσομοιάζει αρκετά με την stress υπερηχοκαρδιογραφία και είναι επομένως αναμενόμενη μία εξάρτηση των μετρήσεων από τον εκάστοτε μελετητή. Επιπλέον οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συχνές μεταβολές στην αιμοδυναμική τους κατάσταση και η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών και ινότροπων φαρμάκων, η χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών σε σύντομα χρονικά διαστήματα και η εφαρμογή μηχανικού αερισμού θετικών πιέσεων καθιστούν ακόμα δυσκολότερη, αλλά σπανίως αδύνατη, την ακριβή λήψη και ερμηνεία μιας υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ

6.1 Εισαγωγή

Η καρδιακή παροχή (CO: cardiac output) είναι ο όγκος του αίματος που αντλείται απ' την καρδιά στη μονάδα του χρόνου. Ισούται με το γινόμενο του όγκου παλμού (SV : stroke volume) επί την καρδιακή συχνότητα (HR: heart rate) :

$$CO=SV \times HR$$

Ο όγκος παλμού είναι η ποσότητα του αίματος που εξωθείται απ' την καρδιά σε κάθε συστολή και ισούται με την διαφορά του τελοσυστολικού (LVESV:Left Ventricle End Systolic Volume) απ' τον τελοδιαστολικό όγκο (LVEDV:Left Ventricle End Diastolic Volume) της αριστερής κοιλίας :

$$SV=LVEDV-LVESV$$

Κατά καιρούς έχουν αναπτυχθεί και εφαρμοστεί διάφορες μέθοδοι μέτρησης της καρδιακής παροχής, καθεμιά απ' τις οποίες παρουσιάζει εγγενή πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

6.2 Σύντομη ιστορική αναδρομή

Στα 1870 ο Adolf Fick⁶³ πρώτος περιέγραψε την έννοια της καρδιακής παροχής και την υπολόγισε σε πειραματόζωα μετρώντας την συγκέντρωση του οξυγόνου σε αρτηριακά (CaO₂) και φλεβικά (CvO₂) δείγματα. Περιέγραψε την καρδιακή παροχή χρησιμοποιώντας την ακόλουθη εξίσωση, η οποία έλαβε και το όνομα του (Fick equation) :

$$CO = \frac{VO_2}{(CaO_2 - CvO_2) \times 10}$$

Η τεχνική αραίωσης δείκτη (indicator-dilution technique) περιγράφηκε αρχικά από τον Steward στα 1897⁶⁴. Ο Steward χορήγησε διάλυμα χλωριούχου νατρίου (NaCl) στην κυκλοφορία πειραματόζων και υπολόγισε τη συγκέντρωση του στην μηριαία αρτηρία σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Αργότερα η μέθοδος αυτή τροποποιήθηκε από τον Hamilton, ο οποίος δημιούργησε μία καμπύλη συσχέτισης της συγκέντρωσης με το χρόνο⁶⁵. Η καρδιακή παροχή ισούται με την ποσότητα του πράσινου της ινδοκυανίνης (indocyanine green) που χορηγείται, διαιρούμενο με την περιοχή κάτωθεν της καμπύλης (area under the curve)⁶⁵ σύμφωνα με την εξίσωση Steward – Hamilton :

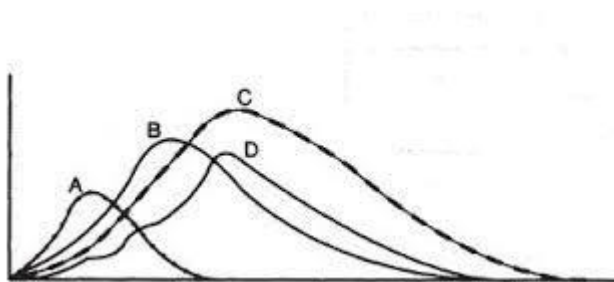
$$\text{Flow} = \frac{C_0 V_0}{\int c(t) dt}$$

Στην εξίσωση αυτή ο όρος C_0 αντιπροσωπεύει την αρχική συγκέντρωση της ενέσιμης ουσίας και ο όρος V_0 αντιπροσωπεύει τον όγκο της. Ο παρονομαστής αντιπροσωπεύει την συγκέντρωση της ουσίας σε συνάρτηση με το χρόνο. Χρησιμοποιώντας την παραπάνω αρχή ο Fegler στα 1954 εισήγαγε τη μέθοδο της θερμοαραίωσης. Χορήγησε κρύο διάλυμα ως ενέσιμη ουσία και υπολόγισε τις μεταβολές της θερμοκρασίας του αίματος σε απόσταση από το σημείο χορήγησης⁶⁶. Το 1970 ο Swan εισήγαγε τη χρήση του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας (PAC: Pulmonary Artery Catheter)⁶⁷ δίνοντας τη δυνατότητα μέτρησης της καρδιακής παροχής κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Αυτός ο τρόπος υπολογισμού της καρδιακής παροχής θεωρείται ως και τις μέρες μας η μέθοδος αναφοράς υπολογισμού της καρδιακής παροχής σε διάφορες καταστάσεις.

6.3 Τεχνική θερμοαραίωσης με καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας (pulmonary artery thermodilution)

Στην τεχνική αυτή ενίεται σε σύντομο χρονικό διάστημα (μικρότερο των 4 δευτερολέπτων) ένας συγκεκριμένος όγκος υγρού διαλύματος (σε θερμοκρασία δωματίου ή ψυχρότερος) στον δεξιό κόλπο, μέσω του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας, ώστε να ελαττωθεί η θερμοκρασία στην πνευμονική αρτηρία και μετρώνται οι μεταβολές της θερμοκρασίας του αίματος σε συνάρτηση με το χρόνο. Η μεταβολή της θερμοκρασίας μετράται διαρκώς μέσω ενός θερμίστορα που είναι τοποθετημένος στο άπω άκρο του καθετήρα, καθιστώντας κατ' αυτόν τον τρόπο δυνατό τον σχηματισμό της καμπύλης θερμοαραίωσης (thermodilution curve). Η φυσιολογική καμπύλη εμφανίζει μια ταχεία άνοδο με υψηλή κλίση, μετά τη χορήγηση του διαλύματος, ενώ η κάθοδος είναι πιο ήπια παρατείνοντας τον χρόνο επιστροφής στη βασική γραμμή. Η περιοχή κάτωθεν της καμπύλης (AUC : area under curve) είναι αντιστρόφως ανάλογη της καρδιακής παροχής. Σε καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής απαιτείται αρκετός χρόνος για την επιστροφή στη βασική γραμμή, δημιουργώντας μεγαλύτερη AUC, ενώ σε καταστάσεις υψηλής καρδιακής παροχής (όπως χαρακτηριστικά σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία) ο κρύος ορός κινείται ταχύτερα μέσω των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων και η θερμοκρασία επιστρέφει στη βασική γραμμή γρηγορότερα, δημιουργώντας μικρότερη AUC.

Στην εικόνα 7 απεικονίζονται χαρακτηριστικές τέτοιες καμπύλες



Εικ.7: Α:Υψηλή καρδιακή παροχή, Β: Φυσιολογική καρδιακή παροχή, Γ:Χαμηλή καρδιακή παροχή, Δ:Εσφαλμένη τεχνική χορήγησης

Πηγή: <https://www.oakesacademy.com/members/images/1686a.JPG?cb=20171107110739>

Με τον υπολογισμό της περιοχής κάτωθεν της καμπύλης είναι δυνατός ο υπολογισμός της καρδιακής παροχής μέσω της τροποποιημένης εξίσωσης Steward – Hamilton⁶⁸:

$$CO = \frac{VI * (TB - TI) * K1 * K2}{\int \Delta TB (t) dt},$$

όπου CO: Καρδιακή παροχή, VI: Όγκος ενέσιμου διαλύματος, TB: Θερμοκρασία αίματος, TI: Θερμοκρασία ενέσιμου διαλύματος, K₁, K₂: Συντελεστές διόρθωσης ενώ ο παρονομαστής αντιστοιχεί στο ολοκλήρωμα της μεταβολής της θερμοκρασίας σε συνάρτηση με το χρόνο.

Αντί της θερμοαραίωσης, η αραίωση χρωστικής ουσίας (dye dilution) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής. Εάν μια χρωστική ουσία όπως το πράσινο της ινδοκυανίνης (indocyanine green) χορηγηθεί στην πνευμονική αρτηρία η μεταβολή της συγκέντρωσης της ουσίας σχετίζεται με τη ροή του αίματος και μπορεί να υπολογιστεί με την εξίσωση Steward–Hamilton ως εξής :

$$CO = I \int C_i dt$$

όπου I: Ποσότητα δείκτη σε moles και C_idt: Ολοκλήρωμα της συγκέντρωσης του δείκτη σε συνάρτηση με το χρόνο.

Επιπλέον υπάρχουν πλέον διαθέσιμοι καθετήρες με δυνατότητα συνεχούς μέτρησης της καρδιακής παροχής. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της διαλείπουσας θέρμανσης του αίματος στην πνευμονική αρτηρία με τη χρήση μιας ενσωματωμένης θερμικής ίνας στον καθετήρα.

Η μέθοδος μέτρησης της καρδιακής παροχής με καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία θεωρείται το πρότυπο (gold standard) αν και υπάρχει ένα σημαντικό περιθώριο σφάλματος έως 15% στην τεχνική αυτή. Επιπλέον μπορεί να υπάρχουν έως και 10%

μεταβολές της μετρούμενης καρδιακής παροχής χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας δεν είναι άμοιρος επιπλοκών όπως μη σωστή τοποθέτηση ή μετατόπιση του καθετήρα, λύγισμα του καθετήρα, ρήξη της πνευμονικής αρτηρίας, βαλβιδική ανεπάρκεια, αρρυθμίες, σχηματισμός θρόμβου και εμβολή, εμβολή αέρα από ρήξη του μπαλονιού, λοίμωξη και αίματωμα. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη οι επιπλοκές σε σχέση με τον καθετήρα (catheter related complications) αυξήθηκαν σημαντικά από 0,7% με την χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων σε 1,5% με τη χρήση καθετήρων πνευμονικής αρτηρίας, χωρίς ωστόσο σημαντική αύξηση στη θνητότητα ή στις μέρες νοσηλείας⁶⁹. Αργότερα η μελέτη PAC-Man απέτυχε να αναδείξει σημαντική ωφέλεια ή ζημία απ' την χρήση του PAC⁷⁰. Στις μέρες πάντως η χρήση του καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας έχει μειωθεί σημαντικά και χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς.

6.4 Μέθοδος PiCCO

Το PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) είναι μια τεχνική, η οποία επιτρέπει την μέτρηση της καρδιακής παροχής καθώς και μιας πληθώρας άλλων δυναμικών και στατικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, με τον συνδυασμό της θερμοαραίωσης και της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (pulse contour analysis). Είναι απαραίτητος ο καθετηριασμός μιας αρτηρίας και μιας κεντρικής φλέβας και θεωρείται ημιεπεμβατική μέθοδος. Η μηριαία αρτηρία είναι η συνηθέστερη θέση παρακέντησης αν και εναλλακτικά είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν η κερκιδική, η βραχιόνιος ή η μασχαλιαία αρτηρία, ενώ για τη φλεβική προσπέλαση χρησιμοποιούνται η έσω σφαγίτιδα ή η υποκλείδιος φλέβα⁷¹. Η βαθμονόμηση του συστήματος θα πρέπει να γίνεται με 15-30 ml διαλύματος φυσιολογικού ορού 0,9%⁷¹ και η συνιστώμενη θερμοκρασία του διαλύματος είναι μικρότερη από 8° C, αν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν και διαλύματα σε θερμοκρασία δωματίου⁷².

Με τη χρήση του PiCCO καθίσταται δυνατή η μέτρηση διαφόρων παραμέτρων (Πιν.2,Πιν.3) είτε με συνεχή είτε με διαλείποντα τρόπο

Παράμετρος	Περιγραφή
CO(cardiac output)	Επιβεβαιωμένο σε πληθώρα κλινικών καταστάσεων με αποδεκτή ακρίβεια
	Μπορεί να αντικαταστήσει τον καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας ιδιαίτερος όταν απαιτείται η μέτρηση της καρδιακής παροχής για μεγάλα χρονικά διαστήματα
	Τόσο οι απόλυτες τιμές όσο και οι τάσεις τους έχουν κλινική σημασία
EVLW (extravascular lung water)	Το περιεχόμενο σε νερό της θωρακικής κοιλότητας έξωθεν του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, συμπεριλαμβανομένου του υγρού των κυψελίδων
	Φυσιολογικές τιμές 3-7 ml/kg
GEDV (global end diastolic volume)	Ο συνολικός όγκος αίματος εντός και των 4 καρδιακών κοιλοτήτων στην τελοδιαστολή
	Πιθανόν καλύτερος των τελοδιαστολικών πιέσεων πλήρωσης για τον υπολογισμό της ανταποκρισιμότητας στα υγρά (volume responsiveness)
	Φυσιολογικές τιμές : 650-800 ml/m ²
ITBV (intra-thoracic blood volume)	Υπολογίζεται από τον GEDV με βάση τον τύπο: $ITBV = 1,25 \times GEDV$ αν και η μεταξύ τους συσχέτιση μπορεί να μην είναι πάντα γραμμική Φυσιολογικές τιμές :850- 1000 ml/m ²
GEF (global injection fraction)	Υπολογίζεται έμμεσα ως ο λόγος του όγκου παλμού προς το GEDV πολλαπλασιαζόμενο επί 4 : $GEF = SV /GEDV \times 4$
	Λόγω του έμμεσου τρόπου υπολογισμού του χρήζει ιδιαίτερης προσοχής ως προς την ερμηνεία των αποτελεσμάτων
PVPI (pulmonary vascular permeability index)	Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαφοροδιάγνωση της αιτίας του πνευμονικού οιδήματος (υδροστατικό ή φλεγμονώδες)

Πιν.2:Παράμετροι που υπολογίζονται με την τεχνική της θερμοαραίωσης (διαλείπουσες μετρήσεις)

CO (cardiac output)	Υπολογισμός της καρδιακής παροχής απ' την καρδιακή συχνότητα και τον όγκο παλμού με την ανάλυση της περιοχής κάτωθεν της καμπύλης της συστολικής συνιστώσας του αρτηριακού σφυγμικού κύματος
	Χρειάζεται βαθμονόμηση η οποία επιτυγχάνεται μέσω της θερμοαραιώσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα
SV (stroke volume)	Συνεχής υπολογισμός του όγκου παλμού απ' ανάλυση της περιοχής κάτωθεν της καμπύλης της συστολικής συνιστώσας του αρτηριακού σφυγμικού κύματος
	Χρειάζεται βαθμονόμηση η οποία επιτυγχάνεται μέσω της θερμοαραιώσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα
SVR (systemic vascular resistance)	Υπολογισμός από την μέση αρτηριακή πίεση (MAP) την κεντρική φλεβική πίεση (CVP) και την καρδιακή παροχή : $SVR = (MAP-CVP)/CO \times 80 \text{ dynes} \times \text{sec} / \text{cm}^{-5}$
	Φυσιολογικές τιμές :800-1200 dynes x sec /cm ⁻⁵
PPV (pulse pressure variation)	Δυναμική μέτρηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου μέσω του υπολογισμού της μεταβολής της διαφοράς ανάμεσα στη συστολική και στη διαστολική αρτηριακή πίεση
	Περισσότερο ακριβής μέθοδος υπολογισμού της ανταποκρισιμότητας στα υγρά απ' οποιονδήποτε άλλο στατικό δείκτη πίεσης ή όγκου κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού
SVV (stroke volume variation)	Δυναμική μέτρηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου μέσω του υπολογισμού της μεταβολής στην περιοχή κάτωθεν της καμπύλης της συστολικής συνιστώσας του αρτηριακού σφυγμικού κύματος
	Περισσότερο ακριβής μέθοδος υπολογισμού της ανταποκρισιμότητας στα υγρά απ' οποιονδήποτε άλλο στατικό δείκτη πίεσης ή όγκου κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού

Πιν.3 : Παράμετροι που υπολογίζονται με τη μέθοδο ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (συνεχείς μετρήσεις)

Για τη βαθμονόμηση του συστήματος είναι απαραίτητες 3 ξεχωριστές εγχύσεις εντός 5 λεπτών με διακυμάνσεις μεταξύ των μετρήσεων < 20% ώστε να θεωρούνται αξιόπιστες. Η βαθμονόμηση πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 8 ώρες ή

οποτεδήποτε παρατηρείται μια σημαντική μεταβολή της κλινικής κατάστασης του ασθενούς⁷³.

Η ακρίβεια των μετρήσεων με τη χρήση του PiCCO επηρεάζεται απ' την ενδοτικότητα του αγγειακού συστήματος και την αντίσταση (impedance) της αορτής. Εσφαλμένες μετρήσεις μπορεί να προκύψουν από παρεμβολή αέρα στο σύστημα, θρόμβους, διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, διάταση της αορτής, σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας, συχνές μεταβολές της θερμοκρασίας του αίματος και από τυχόν ενδοκαρδιακές επικοινωνίες (cardiac shunts). Σε σύγκριση με τις μετρήσεις της καρδιακής παροχής με τη χρήση καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας επιδεικνύει επίπεδο ακρίβειας (level of accuracy) εντός των αποδεκτών ορίων σε διάφορες κατηγορίες ασθενών (Πιν.4)⁷⁴.

ΜΕΛΕΤΗΤΕΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΗΛΙΚΙΑ	N	n	r	Bias	ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Yeldermann	ICU	ni	54	222	0.94	0.3%	11.5%
Boldt et al.	ICU	ni	35	404	ni	0.03l/min	0.52l/min
Haller et al.	ICU	24-79	14	163	0.91	0.35l/min	1.01l/min
Burchell et al.	ICU	ni	21	202	ni	0.49l/min	1.01l/min
Mihm et al.	ICU	ni	47	372	0.92	0.12l/min	0.84l/min
Medin et al.	ICU	17-77	20	306	0.87	ni	ni
Zöllner et al.	CARDIAC SURGERY	29-86	20	240	0.89	0.52l/min	1.29l/min
Schmid et al.	ICU	15-81	56	167	0.85	0.052l/min	0.9l/min
Singh et al.	CARDIAC SURGERY	57.1 - 11.6	20	400	0.78	0.095l/min	0.729l/min

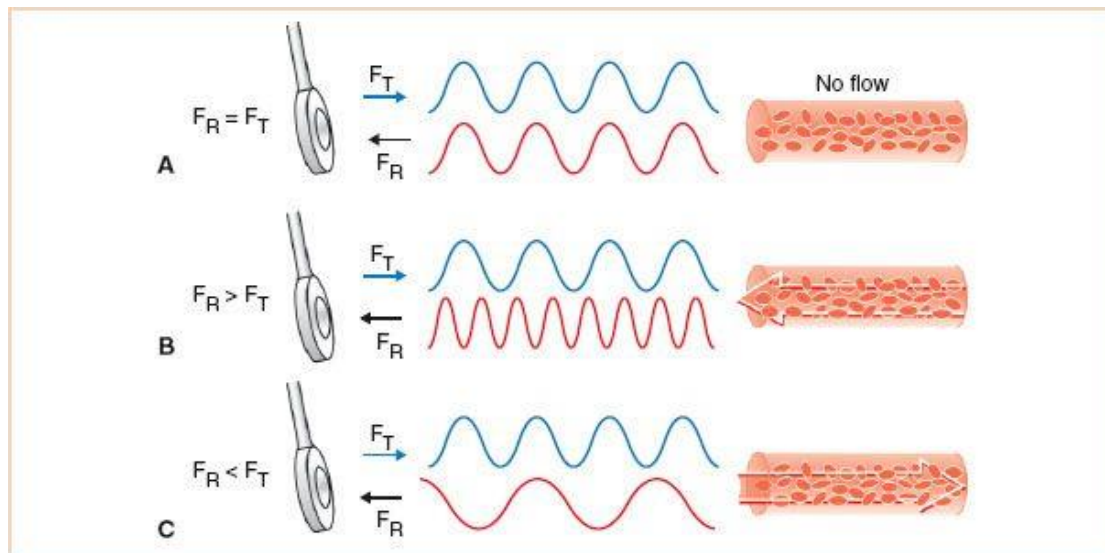
Πιν.4: Σύγκριση μετρήσεων καρδιακής παροχής ανάμεσα σε θερμοσραιώση μέσω καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας και PiCCO, N=αριθμός ασθενών, n=αριθμός μετρήσεων, ni=not indicated

6.5 Υπερηχοκαρδιογραφική μέτρηση καρδιακής παροχής

Διάφορες μέθοδοι έχουν περιγραφεί για τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής με τη χρήση του υπερηχοκαρδιογραφήματος. Μεταξύ αυτών η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη και αυτή που έχει την καλύτερη συσχέτιση με την θερμοαραιώση είναι ο υπολογισμός της καρδιακής παροχής με τη χρήση του Doppler παλμικού κύματος (PW Doppler : pulse wave Doppler)

6.5.1 Αρχές των υπερήχων Doppler

Η αρχή του Doppler βασίζεται στις παρατηρήσεις του Αυστριακού φυσικού Christian Doppler, που δημοσιεύτηκαν το 1842. Ο Doppler μελέτησε το φυσικό φαινόμενο κατά το οποίο η φαινομενική συχνότητα του ήχου επηρεάζεται από την κίνηση της ηχητικής πηγής είτε προς είτε μακριά απ' τον παρατηρητή. Αν η ηχητική πηγή είναι ακίνητη τότε η συχνότητα του ήχου παραμένει σταθερή. Αν όμως η ηχητική πηγή κινείται τότε η συχνότητα αυξάνεται ή μειώνεται ανάλογα με το εάν η πηγή πλησιάζει ή απομακρύνεται από τον παρατηρητή αντίστοιχα. Η εφαρμογή του φαινομένου αυτού στη μέτρηση της ροής του αίματος περιγράφεται στην εικόνα 8. Στην υπερηχοκαρδιογραφία η ηχητική πηγή (μορφομετατροπέας) είναι σταθερή και υπάρχει σχετική κίνηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς αυτόν προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο μεταβολή της συχνότητας, είτε αύξηση είτε ελάττωση.



Εικ.8: Αν τα ερυθρά αιμοσφαίρια κινούνται με συγκεκριμένη ταχύτητα προς τον μορφομετατροπέα, η ανακλώμενη συχνότητα (F_r) θα είναι μεγαλύτερη από την εκπεμπόμενη συχνότητα (F_0). Το αντίθετο συμβαίνει κατά την απομάκρυνση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Πηγή: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fradiologykey.com%2Fdoppler-technology-and-technique%2F&psig=AOvVaw1D4ja->

Εκτός από την ποιοτική παρατήρηση του φαινομένου, ο Doppler περιέγραψε και τη μαθηματική σχέση μεταξύ της μεταβολής της συχνότητας και της ταχύτητας του στόχου σε σχέση με την πηγή. Η μετατόπιση Doppler (Δf), όπως ονομάζεται, εξαρτάται από την συχνότητα των εκπεμπόμενων υπερήχων (F_0), την ταχύτητα του ήχου (C), την ταχύτητα (V) του στόχου (των ερυθρών αιμοσφαιρίων εν προκειμένω) και την γωνία πρόσπτωσης (θ) μεταξύ της υπερηχητικής δέσμης και της ροής :

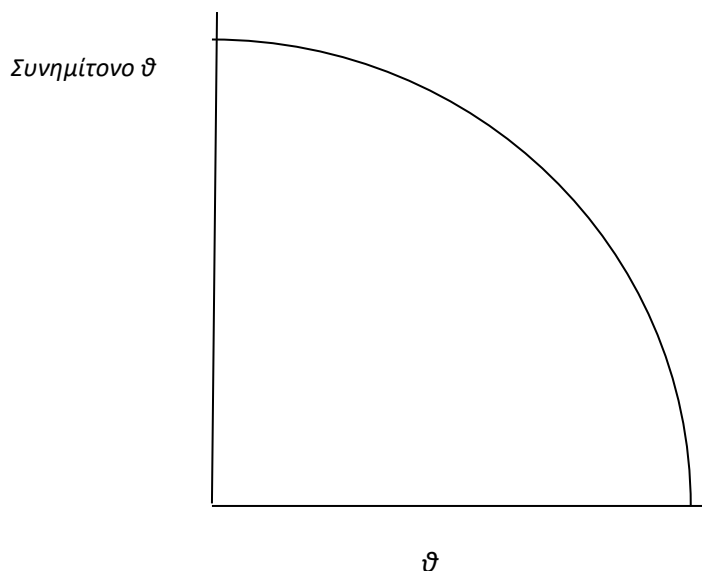
$$\Delta f = 2f_0 * V/C * \sin\theta$$

Επομένως η ταχύτητα της αιματικής ροής (η άγνωστη μεταβλητή) είναι ευθέως ανάλογη με την μετατόπιση Doppler (Δf), διορθωμένη από τη γωνία θ :

$$V_{\text{ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΜΕΝΗ}} = V_{\text{ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗ}} * \sin\theta$$

Αυτή η διόρθωση της γωνίας έχει μια προβλέψιμη και κριτικά σημαντική επίδραση στον υπολογισμό της ταχύτητας. Επειδή το συνημίτονο των 0 μοιρών = 1 , η διόρθωση δεν έχει ουσιαστική επίδραση στον υπολογισμό της ταχύτητας (η δέσμη των υπερήχων είναι παράλληλη προς την αιματική ροή). Όσο όμως η γωνία αυτή αυξάνεται από τις 0 στις 90 μοίρες το συνημίτονο θ ελαττώνεται από 1 μέχρι 0 . Για

οποιαδήποτε γωνία επομένως εκτός από τις 0 μοίρες ο πολλαπλασιασμός με το συνημίτονο της γωνίας θ έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της υπολογιζόμενης ταχύτητας. Πρακτικά το γεγονός αυτό αποκτά σημασία για γωνίες άνω των 20 μοιρών.



Εικ.9: Επίδραση της γωνίας πρόσπτωσης στην εξίσωση Doppler. Όσο αυξάνεται η γωνία πρόσπτωσης των υπερήχων ελαττώνεται το $\cos \theta$ και υποεκτιμάται η ταχύτητα ροής.

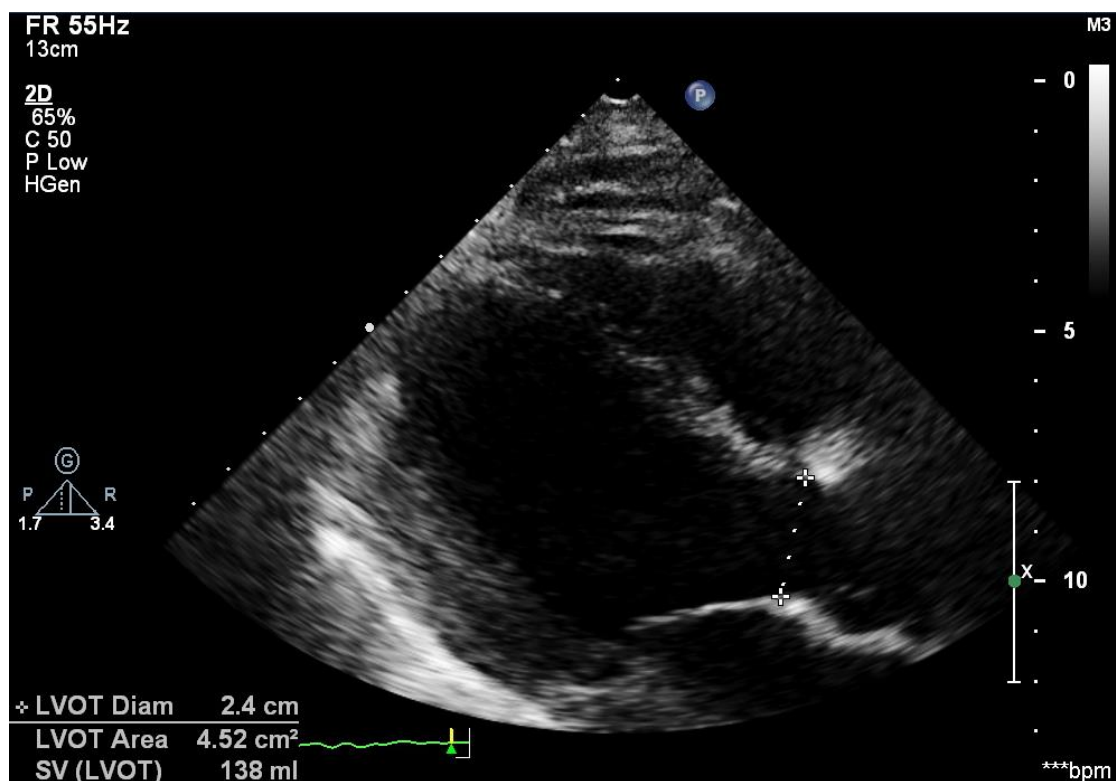
6.5.2 Υπολογισμός καρδιακής παροχής

Για τον υπερηχοκαρδιογραφικό προσδιορισμό της καρδιακής παροχής απαιτείται να υπολογιστούν δύο παράμετροι⁷⁵:

- Η διάμετρος (D) του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT : left ventricular outflow tract)

- Το ολοκλήρωμα χρόνου ροής στον χώρο εξόδου
(VTI : velocity time integral)

Η διάμετρος του χώρου εξόδου μετράται στην παραστερνική υπερηχοκαρδιογραφική τομή στον μακρό άξονα (long axis parasternal view) όπως απεικονίζεται στην εικόνα 10. Οι μετρήσεις θα πρέπει να λαμβάνουν χώρα στην πρώτο- μεσοσυστολή



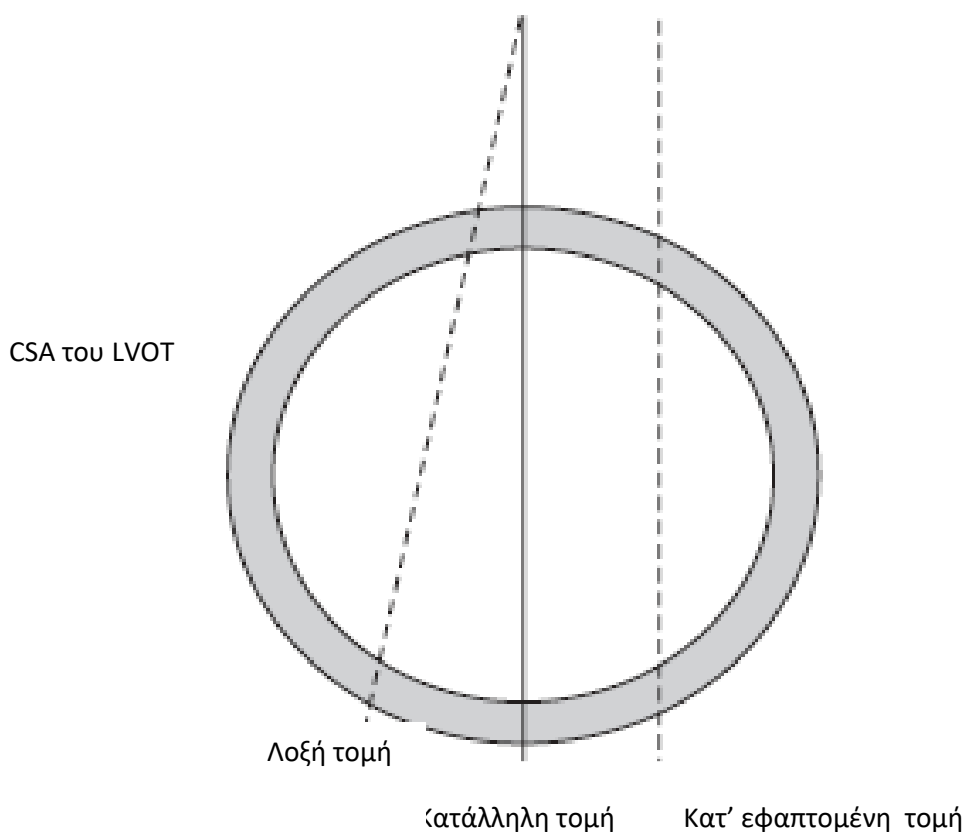
Εικ.10: Υπολογισμός διαμέτρου χώρου εξόδου.

Η διάμετρος αυτή είναι απαραίτητη για τον υπολογισμό της επιφάνειας κάθετης διατομής (CSA : cross sectional area) του χώρου εξόδου :

$$CSA = \pi * r^2 = \pi * D^2 / 4$$

Οι φυσιολογικές τιμές της διαμέτρου αυτής κυμαίνονται στις μεν γυναίκες από 16 έως 20 mm, στους δε άντρες από 20 έως 24 mm περίπου.

Για την ακριβή μέτρηση αυτής της διαμέτρου είναι απαραίτητη η λήψη μιας σωστής επιμήκους απεικόνισης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας. Γωνίωση ή πλάγια παρεκτόπιση έχει ως αποτέλεσμα μία λοξή ή κατ' εφαπτομένη απεικόνιση του χώρου εξόδου, προκαλώντας υποεκτίμηση της διαμέτρου του (Εικ.11).



Εικ.11: Σχηματική απεικόνιση της σωστής και εσφαλμένης μέτρησης του χώρου εξόδου. Τόσο η λοξή όσο και η κατ' εφαπτομένη απεικόνιση οδηγούν σε υποεκτίμηση της διαμέτρου του⁷⁶.

Εσφαλμένος επίσης προσδιορισμός της διαχωριστικής επιφάνειας αίματος-μυοκαρδιακού ιστού μπορεί να προκαλέσει υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της διαμέτρου.

Επειδή για τον υπολογισμό του CSA η τιμή της διαμέτρου του χώρου υψώνεται στο τετράγωνο κάθε λάθος υπολογισμός προκαλεί αρκετά σημαντική απόκλιση από τις πραγματικές τιμές. Ένας εσφαλμένος υπολογισμός κατά 10% της διαμέτρου

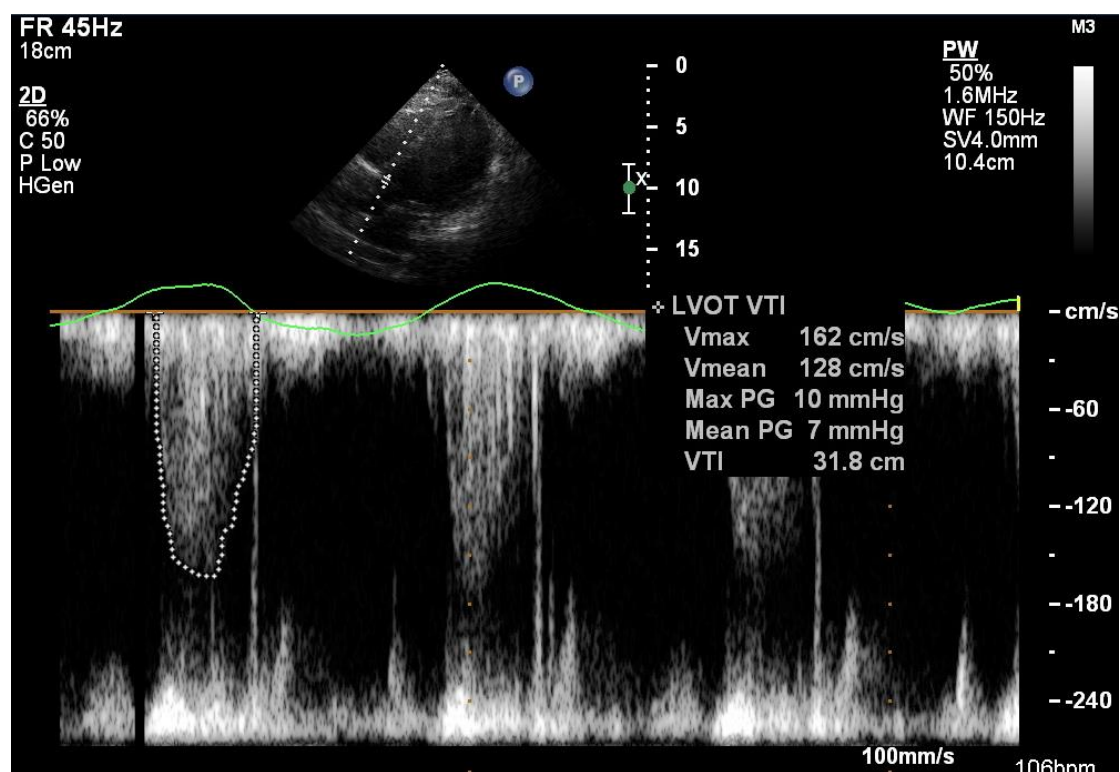
καταλήγει σε λάθος υπολογισμό του CSA και άρα και της καρδιακής παροχής κατά 20% περίπου.

Με την μέτρηση και του ολοκληρώματος χρόνου ροής (VTI) στον χώρο εξόδου ο όγκος παλμού (SV) και η καρδιακή παροχή (CO) υπολογίζονται με βάση τους τύπους :

$$SV = CSA * VTI = \pi * D^2 / 4 * VTI$$

$$CO = SV * HR$$

Το ολοκλήρωμα αυτό είναι το άθροισμα όλων των ταχυτήτων ανά καρδιακό παλμό και αντιπροσωπεύεται από την περιοχή κάτωθεν της καμπύλης (Εικ.12)



Εικ.12: Υπολογισμός VTI με τη χρήση PW Doppler στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.

Η ταχύτητα στο χώρο εξόδου μετράται τοποθετώντας το δείγμα όγκου του παλμικού Doppler στον χώρο εξόδου στην κορυφαία υπερηχοκαρδιογραφική τομή 5 κοιλοτήτων. Το VTI κατόπιν αποκτάται με την χειροκίνητη ιχνηλάτηση (tracing) φάσματος ταχυτήτων του Doppler, ενώ η άθροιση γίνεται αυτόματα. Απαιτείται ο

μέσος όρος 3 έως 5 συνεχόμενων μετρήσεων για την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας.

Οι ακριβείς μετρήσεις του ολοκληρώματος αυτού απαιτούν όσο το δυνατόν ευθυγράμμιση της δέσμης των υπερήχων με την αιματική ροή. Τυχόν αποκλίσεις ως προς τη γωνία πρόπτωσης καταλήγουν πάντοτε σε υποεκτίμηση και ποτέ σε υπερεκτίμηση της μετρούμενης ταχύτητας και άρα του υπολογιζόμενου VTI. Γωνιώσεις έως και 20° μοιρών προκαλούν ένα αποδεκτό σφάλμα της τάξεως του 6%, ενώ γωνίωση 30° μοιρών προκαλεί σφάλμα μεγαλύτερο του 30%⁷⁶.

Επιπλέον για τη σωστή καταγραφή του VTI θα πρέπει το δείγμα όγκου του παλμικού Doppler να τοποθετείται λίγα χιλιοστά άνωθεν της αορτικής βαλβίδας και στο φάσμα της απεικόνισης να εμφανίζεται μόνο η σύγκλειση και όχι και η διάνοιξη της αορτικής βαλβίδας. Εάν απεικονίζεται και η διάνοιξη θα πρέπει το δείγμα όγκου να αποσύρεται ελαφρώς εντός του χώρου εξόδου.

Οι φυσιολογικές τιμές του VTI κυμαίνονται από 18 έως 22 cm με τιμές μικρότερες από 12 cm να θεωρούνται ενδεικτικές καταπληξίας, χωρίς όμως έως τώρα να λαμβάνονται υπόψιν οι τιμές του VTI σε σχέση με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και με την καρδιακή συχνότητα, παράγοντες οι οποίοι σαφέστατα επηρεάζουν τον όγκο παλμού και άρα και το ολοκλήρωμα χρόνου ροής. Για παράδειγμα ενώ μία τιμή VTI ίση με 20 cm θεωρείται εντός φυσιολογικών ορίων, πιθανόν να είναι «παθολογική» σε έναν ασθενή με χαμηλές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, βασικό χαρακτηριστικό της σηπτικής καταπληξίας.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί στη χρήση του διαθωρακικού υπερηχοκαρδιογραφήματος για τη μέτρηση της καρδιακής παροχής (Πιν.5), όταν η μέθοδος εφαρμόζεται με τον κατάλληλο τρόπο η υπολογιζόμενη καρδιακή παροχή είναι συγκρίσιμη με αυτήν που λαμβάνεται με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης με καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας⁷⁷, προσφέροντας το σαφές πλεονέκτημα ότι πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο χωρίς επιπλοκές.

Δεν είναι δυνατή η συνεχής καταγραφή	
Η ακρίβεια των μετρήσεων επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες	
i.	Θέση του ασθενούς
ii.	Κατάσταση του ασθενούς: π.χ. υπερδιάταση πνεύμονα, εμφύσημα, θωρακικό τραύμα
iii.	Μηχανικός αερισμός
iv.	Μη ικανοποιητικά ακουστικά παράθυρα: κακή ποιότητα εικόνων
v.	Μετακίνηση της καρδιάς κατά τη διάρκεια των μετρήσεων
vi.	Γωνίωση δέσμης υπερήχων
vii.	Αρρυθμίες

Πιν.5: Περιορισμοί στη χρήση του TTE για μέτρηση καρδιακής παροχής

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί πλέον τη βασική μέθοδο στην αξιολόγηση βαρέως πασχόντων ασθενών με αιμοδυναμική επιβάρυνση^{78,79}. Αντιπροσωπεύει ένα αξιόπιστο απεικονιστικό μέσο για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού συστήματος σε παραμέτρους όπως ο όγκος παλμού (stroke volume-SV), η καρδιακή παροχή (cardiac output-CO), η κλίση πίεσης διαμέσου των καρδιακών βαλβίδων, η κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου (LVOT-Left Ventricle Outflow Tract) της αριστερής κοιλίας, οι πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, η υπογκαιμία και οι πιέσεις των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων⁸⁰. Συνεπώς η υπερηχοκαρδιογραφία δύναται να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά τόσο με την αιτιολογία του σοκ όσο και να καθοδηγήσει τη θεραπευτική στρατηγική (π.χ. δοκιμασία με υγρά, ινóτροπη υποστήριξη, περικαρδιοκέντηση, θρομβόλυση, αγγειοπλαστική διαδερμικά). Ωστόσο, η διαγνωστική απόδοση του υπερηχοκαρδιογράφηματος στη σηπτική καταπληξία παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενη.

Σε καταστάσεις σηπτικής καταπληξίας, η κυκλοφορία ενδοτοξινών και η υπερπαραγωγή φλεγμονωδών διαμεσολαβητών είναι υπεύθυνη τόσο για την πάρεση του τόνου των αγγείων (αγγειοπάρεση) και την παρατεταμένη αγγειακή ανεπάρκεια όσο και για μυοκαρδιακή βλάβη, γνωστή και ως σηπτική μυοκαρδιοπάθεια⁸¹⁻⁸³. Η αγγειοπάρεση οδηγεί στη δραματική μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και στη μείωση του καρδιακού μεταφορτίου, αποκρύπτοντας έτσι τη βλάβη στη συσταλτικότητα του καρδιακού μυός. Ακόμη και μια σημαντικά προσβεβλημένη καρδιά είναι ικανή να αντλεί ένα φαινομενικά φυσιολογικό όγκο παλμού και να διατηρεί φυσιολογική καρδιακή παροχή, οπότε στη σηπτική καταπληξία οι φυσιολογικές τιμές καρδιακής παροχής δεν αποκλείουν τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Δύο από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες υπερηχογραφικές παραμέτρους για την αξιολόγηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction- LVEF) και το ολοκλήρωμα ταχύτητας - χρόνου στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (left

ventricular outflow tract velocity-time integral- LVOT VTI). Η χρήση τους στην αξιολόγηση καρδιοπάθειων είναι δεδομένη⁸⁴⁻⁸⁵, ενώ πιο συγκεκριμένα η χρήση του LVOT VTI είναι ένας εδραιωμένος δείκτης ανταπόκρισης στη χορήγηση υγρών κατά τη δοκιμασία με φόρτιση όγκου ή με παθητική έγερση των κάτω άκρων σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς⁸⁶⁻⁸⁸. Επιπρόσθετα, έχουν χρησιμοποιηθεί για προγνωστικούς λόγους στη σήψη με μελέτες να δείχνουν ότι χαμηλότερες τιμές LVEF⁸⁹, αλλά με υψηλότερες τιμές VTI³⁵ σχετίζονται με αυξημένη επιβίωση. Παρόλα αυτά, η μείωση του καρδιακού μεταφορτίου στη σηπτική καταπληξία μπορεί να οδηγήσει σε ψευδοφυσιολογικές τιμές LVEF και VTI^{22,90}. Σε τέτοιες καταστάσεις, το τελευταίο αντανάκλα μειωμένο αρτηριακό τόνο, παρά μειωμένη ενδογενή συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας⁹¹. Συνεπώς, ο υπέρηχος μπορεί να υποεκτιμήσει την καρδιακή δυσλειτουργία στη σηπτική καταπληξία⁹². Δεδομένου ότι οι τιμές αναφοράς των LVEF, VTI τυποποιούνται για φυσιολογικό μεταφόρτιο⁹⁰, ο ρόλος των παραμέτρων αυτών στην αξιολόγηση της σηπτικής καταπληξίας παραμένει πρόκληση. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει τη συσχέτιση μεταξύ LVOT VTI και LVEF με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (systemic vascular resistance-SVR), όπως αυτές προκύπτουν με την αρχή της θερμοαραιώσης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο PiCCO (Pulse index Continuous Cardiac Output), αναζητώντας «τιμές αναφοράς» ή «προσδοκώμενες τιμές» στον υπέρηχο, για δεδομένες τιμές SVR στη σηπτική καταπληξία. Υποθέσαμε ότι οι προσαρμοσμένες για το μεταφόρτιο υπερηχογραφικές παράμετροι (λόγοι μετρούμενο/ προσδοκώμενο για το LVEF και το VTI), αποδίδουν πολύτιμες πληροφορίες στην αναγνώριση και την ταξινόμηση της βαρύτητας της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας. Δευτερευόντως, αξιολογήσαμε την απόδοση του υπερηχοκαρδιογραφήματος στην πρόβλεψη των τιμών καρδιακής παροχής και όγκου παλμού, όπως προκύπτουν με τη μέθοδο PiCCO, σε διάφορα στάδια της νόσου και επίπεδα ενδοαγγειακού όγκου. Τέλος, εξετάσαμε τη χρησιμότητα υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων (κυρίως LVEF και VTI) ως διαγνωστικά εργαλεία στην αναγνώριση της βαρύτητας της καρδιαγγειακής επιβάρυνσης στη σηπτική καταπληξία, με μη επεμβατικό τρόπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

8.1 Πληθυσμός ασθενών

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (ΠΓΝΛ) μεταξύ 1 Ιουνίου 2018 και 31 Μαΐου 2019 και εξετάστηκαν προοπτικά για το αν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη: 1) ηλικία ≥ 18 ετών, 2) ανάγκη για μηχανικό αερισμό, 3) διάγνωση σηπτικής καταπληξίας με βάση τα διεθνώς καθορισμένα κριτήρια του 2012 (Surviving Sepsis Campaign criteria⁹³) και 4) η χρησιμότητα της τοποθέτησης συστήματος PiCCO για την αιμοδυναμική παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν: 1) εγκυμοσύνη, 2) μη φλεβοκομβικός καρδιακός ρυθμός κατά την εισαγωγή, 3) γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF: Heart Failure reduced Ejection Fraction), 4) στένωση αορτικής βαλβίδας ή υποαορτική απόφραξη (σταθερή ή δυναμική), και μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, καταστάσεις που παράγουν αυξημένες ταχύτητες ροής στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας και συνεπώς υπερεκτιμούν το LVOT VTI.

Οι ασθενείς αξιολογούνταν κλινικά και αντιμετωπίζονταν με βάση τα καθορισμένα πρωτόκολλα φροντίδας⁹³⁻⁹⁵. Οι κλινικές αποφάσεις άπτονταν των ιατρών της ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένου και της πρόθεσης να τοποθετηθεί και ένα σύστημα PiCCO για διάγνωση ή παρακολούθηση.

Το μέγεθος του δείγματος στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε με βάση προηγούμενα δεδομένα τα οποία δείχνουν μια σημαντική ετερογένεια στην εμφάνιση της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας σε σχέση με το χρονισμό της διενέργειας της υπερηχοκαρδιογραφίας, με το 18% των ασθενών να εμφανίζουν τη νόσο με την έναρξη του σοκ και το 70% να την εμφανίζουν μέσα σε 3 ημέρες σε σειριακές μετρήσεις^{96,97}. Πραγματοποιήθηκε υπολογισμός προοπτικής ισχύος με στόχο να απεικονιστεί παρόμοια αύξηση (388%) στον επιπολασμό της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας με την

πάροδο του χρόνου, με πιθανότητα σφάλματος τύπου I 5% και ισχύ 80%, και αποκάλυψε ότι θα χρειάζονταν τουλάχιστον 14 ασθενείς για στατιστικά σημαντική ανάλυση.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (ΑΜ: 23753, 19 Απριλίου 2018) και συμφωνεί με τις κατευθυντήριες γραμμές δεοντολογίας της Διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975. Οι πλησιέστεροι συγγενείς των ασθενών ενημερώθηκαν και υπέγραψαν συναίνεση για όλους τους συμμετέχοντες.

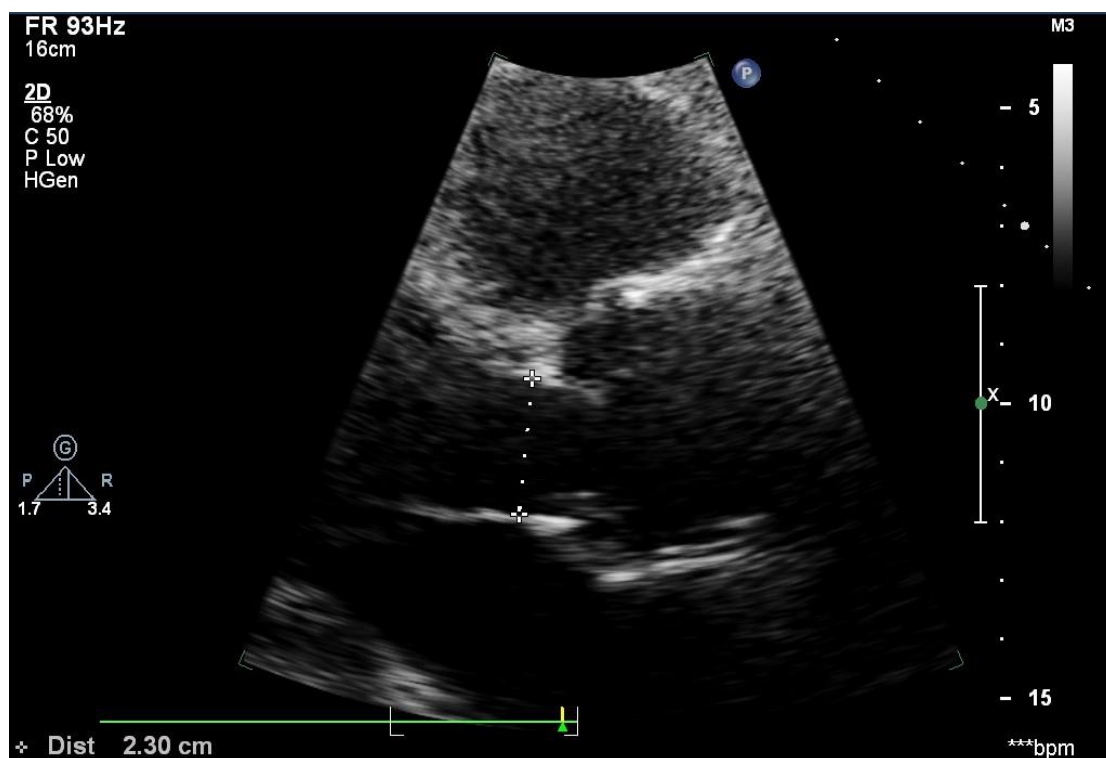
8.2 Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς (TTE) και μετρήσεις PiCCO

Οι μετρήσεις TTE και PiCCO πραγματοποιήθηκαν κάθε 12 ώρες για 60 ώρες ή μέχρι θανάτου ή εξιτηρίου του ασθενούς από τη ΜΕΘ (έως έξι μελέτες για κάθε εγγεγραμμένο ασθενή). Οι υπέρηχοι και οι μετρήσεις PiCCO πραγματοποιήθηκαν διαδοχικά. Η χορήγηση υγρών, καθώς και ο ρυθμός έγχυσης ινóτροπων και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ήταν ακριβώς ο ίδιος για κάθε δυάδα αιμοδυναμικής και υπερηχοκαρδιογραφικής μέτρησης. Οι ιατροί που πραγματοποίησαν το υπερηχοκαρδιογράφημα δεν γνώριζαν τα αποτελέσματα της μελέτης θερμοαράιωσης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 14 ασθενείς και έγινε η καταγραφή 71 ζευγών αιμοδυναμικών μετρήσεων, καθώς 4 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης, λόγω της βαρύτητας της σηπτικής καταπληξίας.

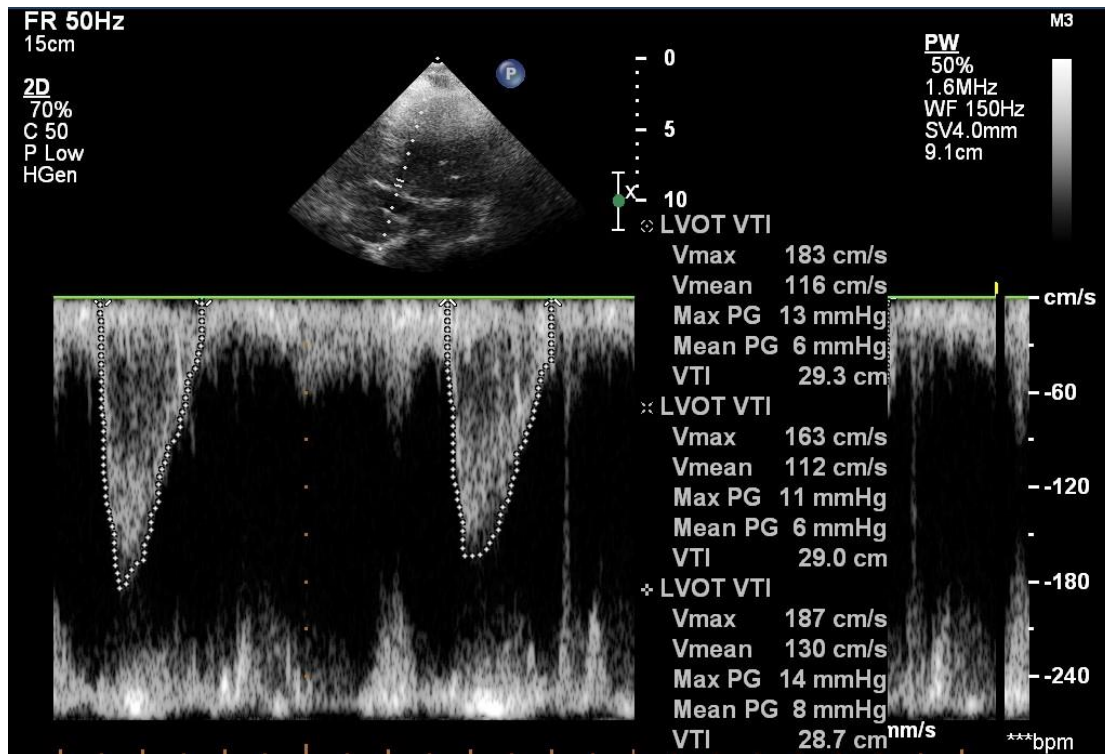
8.2.1 Διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς

Το υπερηχοκαρδιογράφημα (Phillips iE33, Andover, MA, ΗΠΑ) διεξήχθη από δύο έμπειρους καρδιολόγους-εντατικολόγους. Το LVEF μετρήθηκε με τη δισδιάστατη μέθοδο των δίσκων (Simpson's biplane), το LVOT VTI από την κορυφαία τομή πέντε κοιλοτήτων (apical 5 chamber view) και η διάμετρος του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας για τον υπολογισμό του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής μετρήθηκε από την παραστερνική κατά το μακρύ άξονα τομή (parasternal long axis view)⁹⁸⁻¹⁰². Κατά τη διάρκεια των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στην σωστή μέτρηση της διαμέτρου του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας καθώς για τον υπολογισμό του όγκου παλμού, η παράμετρος αυτή υψώνεται στο τετράγωνο και έτσι ακόμα και μικρά σφάλματα στην μέτρηση μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά

εσφαλμένους υπολογισμούς του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Η ταχύτητα στο χώρο εξόδου υπολογιζόταν τοποθετώντας το δείγμα όγκου του παλμικού Doppler στον χώρο εξόδου στην κορυφαία υπερηχοκαρδιογραφική τομή 5 κοιλοτήτων. Η λήψη του LVOT VTI κατόπιν γινόταν με την χειροκίνητη ιχνηλάτηση (tracing) του φάσματος ταχυτήτων του Doppler, ενώ η άθροιση γινόταν αυτόματα. Για κάθε μέτρηση λαμβανόταν ο μέσος όρος 3 έως 5 συνεχόμενων μετρήσεων για την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας. Στην εικόνα 13 απεικονίζεται η μέτρηση της διαμέτρου του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας σε ασθενή της μελέτης, ενώ η εικόνα 14 απεικονίζει την ιχνηλάτηση του ολοκληρώματος ταχύτητας-ροής και τον υπολογισμό του όγκου παλμού στον ίδιο ασθενή.



Εικ.13: Μέτρηση διαμέτρου χώρου εξόδου



Εικ.14 :Ιχνηλάτηση ολοκληρώματος ταχύτητας-ροής στον ίδιο ασθενή

Υπολογισμός όγκου παλμού:

$$SV = CSA * VTI = \pi * D^2 / 4 * VTI$$

$$SV = 3.14 * 2.3^2 / 4 * 29 = 120.4 \text{ ml}$$

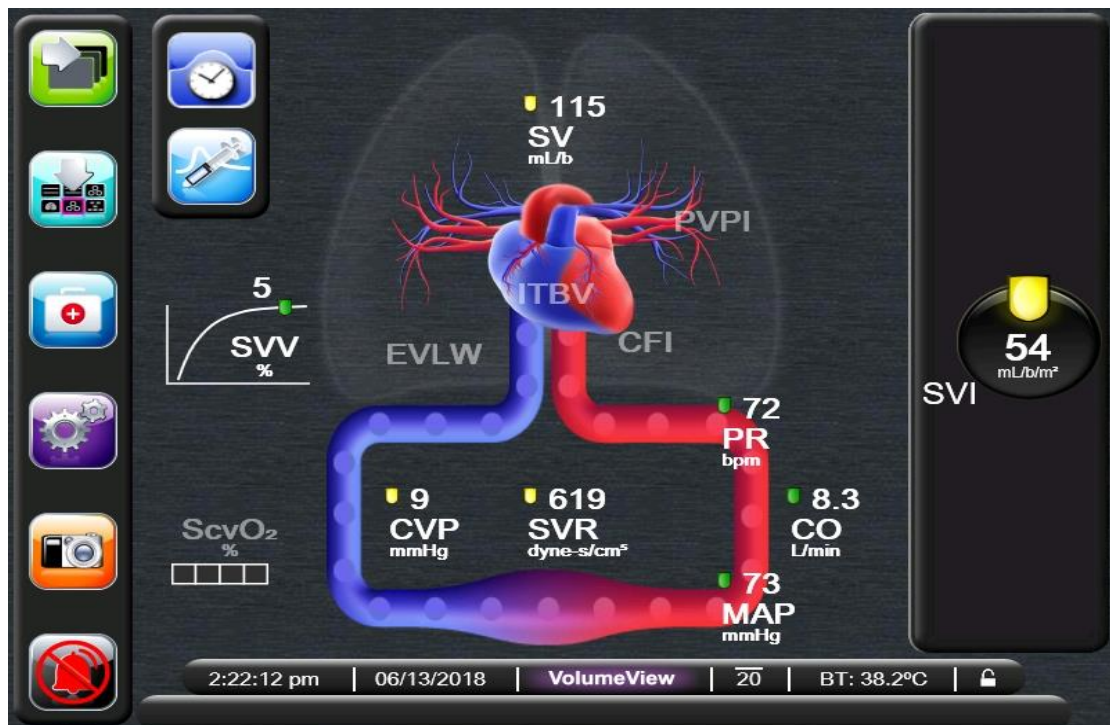
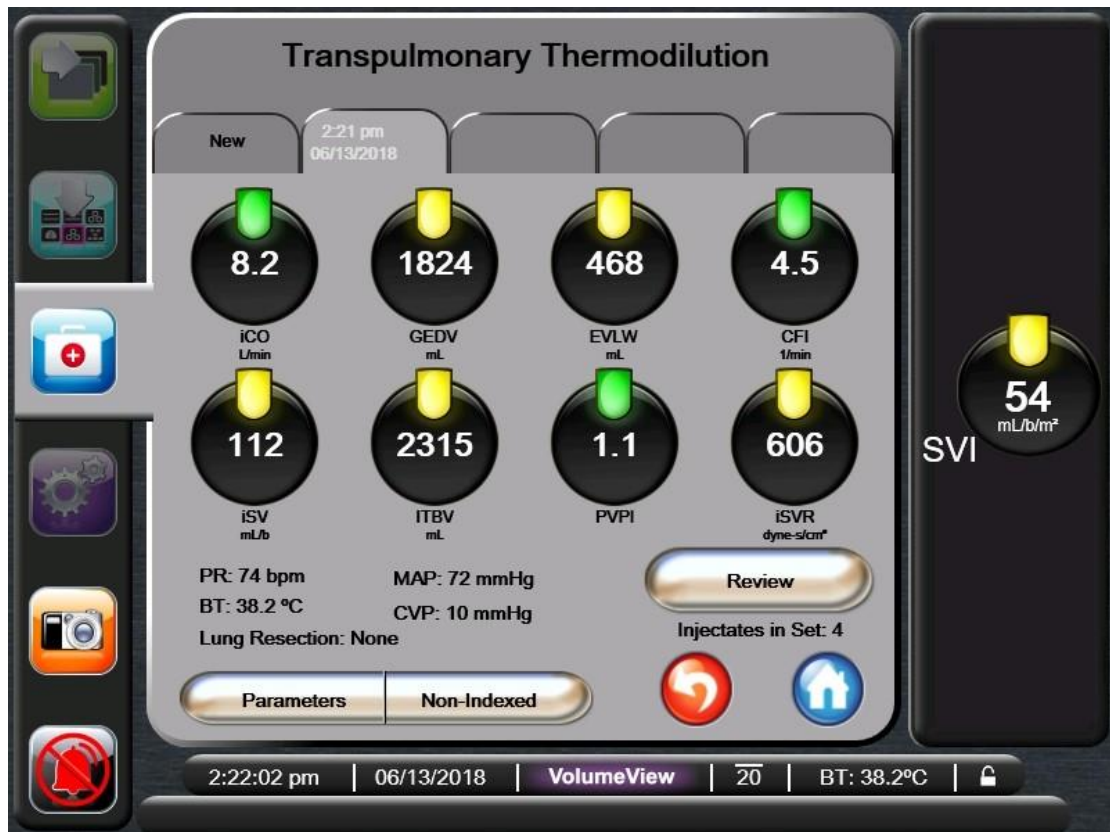
8.2.2 PiCCO μετρήσεις

Το σύστημα PiCCO (Pulsioath 5F, 20 cm, PV2015L20; Pulsion Medical Systems AG, Μόναχο, Γερμανία) χρησιμοποιήθηκε για αιμοδυναμικές μετρήσεις. Για την τοποθέτηση του συστήματος χρησιμοποιήθηκε είτε η έσω σφαγίτιδα είτε η υποκλείδιος φλέβα και η μηριαία αρτηρία. Για την διενέργεια των αιμοδυναμικών μετρήσεων (βαθμονόμηση του συστήματος) χρησιμοποιούνταν 20 ml διαλύματος φυσιολογικού ορού 0,9% σε θερμοκρασία μικρότερη από 8° C. Η βαθμονόμηση πραγματοποιούνταν με τη χορήγηση 3 διαλυμάτων φυσιολογικού ορού εντός 5 λεπτών και λαμβανόταν ο μέσος όρος των μετρήσεων. Οι καμπύλες θερμοαραιώσης που παρουσίαζαν τεχνικά σφάλματα ή δεν παρουσίαζαν εμφανή πρόιμη κορύφωση θεωρούνταν ανεπαρκείς και απορρίπτονταν. Επιπλέον εάν μεταξύ των 3 μετρήσεων υπήρχαν διαφορές >10% λαμβανόταν επιπλέον μετρήσεις και οι ακραίες τιμές απορρίπτονταν.

Μέσω του συστήματος PiCCO έγινε η καταγραφή μίας πληθώρας αιμοδυναμικών παραμέτρων^{103,104} που περιγράφονται στον πίνακα 6, ενώ στην εικόνα 15 απεικονίζεται μία καταγραφή του συστήματος από ασθενή της μελέτης.

Παράμετρος	Περιγραφή
CO (cardiac output)	Καρδιακή παροχή
EVLW (extravascular lung water)	Το περιεχόμενο σε νερό της θωρακικής κοιλότητας έξωθεν του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, συμπεριλαμβανομένου του υγρού των κυψελίδων
GEDV (global end diastolic volume)	Ο συνολικός όγκος αίματος εντός και των 4 καρδιακών κοιλοτήτων στην τελοδιαστολή
SV (stroke volume)	Όγκος παλμού
SVR (systemic vascular resistance)	Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις Υπολογισμός από την μέση αρτηριακή πίεση (MAP) την κεντρική φλεβική πίεση (CVP) και την καρδιακή παροχή : $SVR = (MAP-CVP)/CO \times 80 \text{ dynes} \times \text{sec} / \text{cm}^{-5}$
SVV (stroke volume variation)	Μεταβλητότητα όγκου παλμού

Πιν.6: Αιμοδυναμικές παράμετροι ληφθείσες με το σύστημα PiCCO



E Edwards Lifesciences

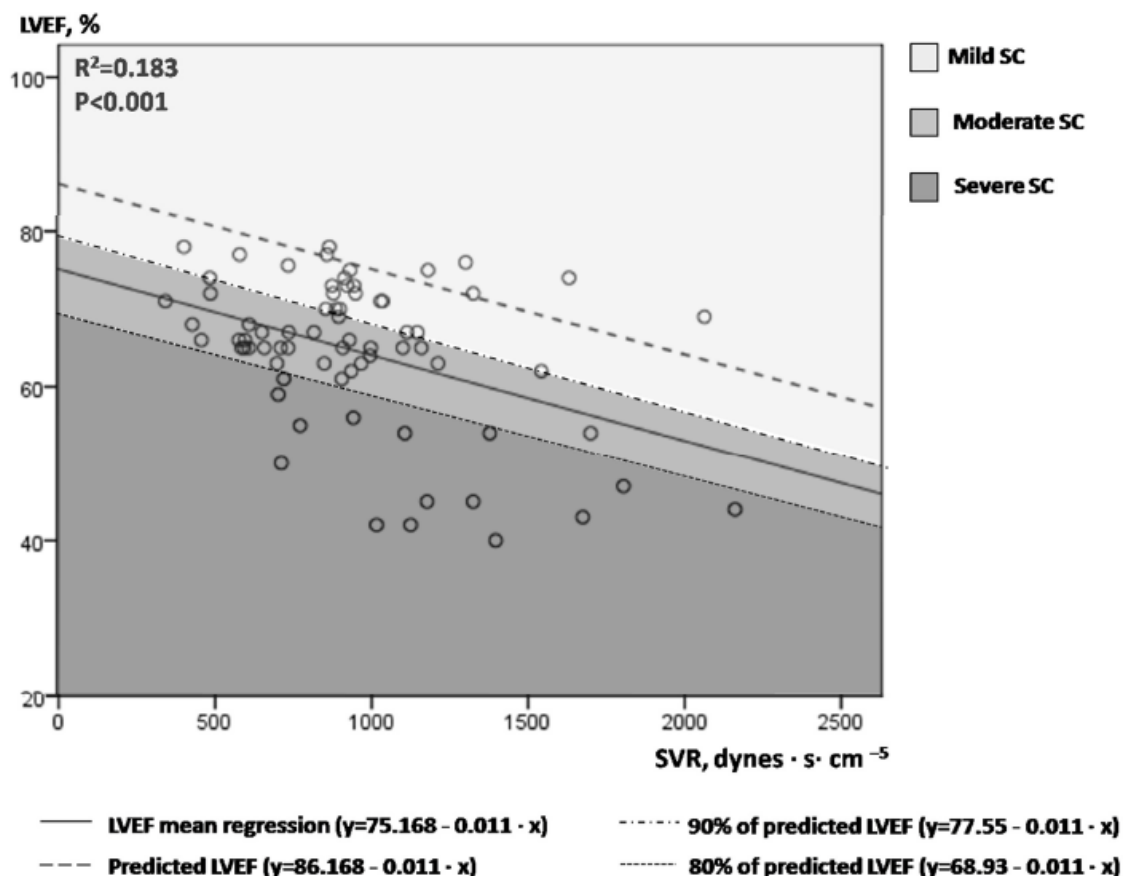
Εικ.15: Καταγραφές από το σύστημα PiCCO

8.3 Μαθηματικά μοντέλα για τον υπολογισμό των τροποποιημένων για το μεταφόρτιο τιμών των LVEF και LVOT VTI

8.3.1 Το LVEF σε σχέση με το SVR, εισαγωγή του νέου δείκτη «LVEF προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο» (aLVEF).

Το Διάγραμμα 1 απεικονίζει τις τιμές LVEF σε συνάρτηση με τις αντίστοιχες τιμές SVR στις 71 μετρήσεις που συνολικά πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης μας (14 ασθενείς). Ένας γραμμικός μέσος όρος (συνεχής γραμμή, Διάγραμμα 1) προσαρμόστηκε καλύτερα για να προβλέψει το μέσο LVEF με τις τιμές SVR [εξίσωση γραμμής: $LVEF = 75,168 - 0,011 \times SVR$, $R^2 = 0,183$, $p < 0,001$]. Για κάθε τιμή SVR, υποθέσαμε ότι οι υψηλότερες τιμές LVEF μπορεί να υποδηλώνουν φυσιολογική/σχεδόν φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, ενώ οι χαμηλότερες τιμές LVEF μπορεί να υποδηλώνουν μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Το ανώτερο όριο του διαστήματος πρόβλεψης 80% της γραμμής παλινδρόμησης (διακεκομμένη γραμμή, Διάγραμμα 1) χρησιμοποιείται για να ορίσει το «φυσιολογικό» προβλεπόμενο LVEF για δεδομένες τιμές SVR [εξίσωση: $LVEF = 86,168 - 0,011 \times SVR$]. Για παράδειγμα, για τιμές SVR 500, 1000 και 1500 dynes·s·cm⁻⁵, οι προβλεπόμενες τιμές LVEF είναι 80,67%, 75,17% και 69,67%, αντίστοιχα. Στη συνέχεια, εισαγάγαμε το δείκτη LVEF προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο (aLVEF) σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή ως δείκτη σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, ο οποίος υπολογίστηκε ως εξής:

$$aLVEF (\%) = LVEF_{\text{μετρούμενο}} / LVEF_{\text{προσδοκώμενο}} \times 100\%$$



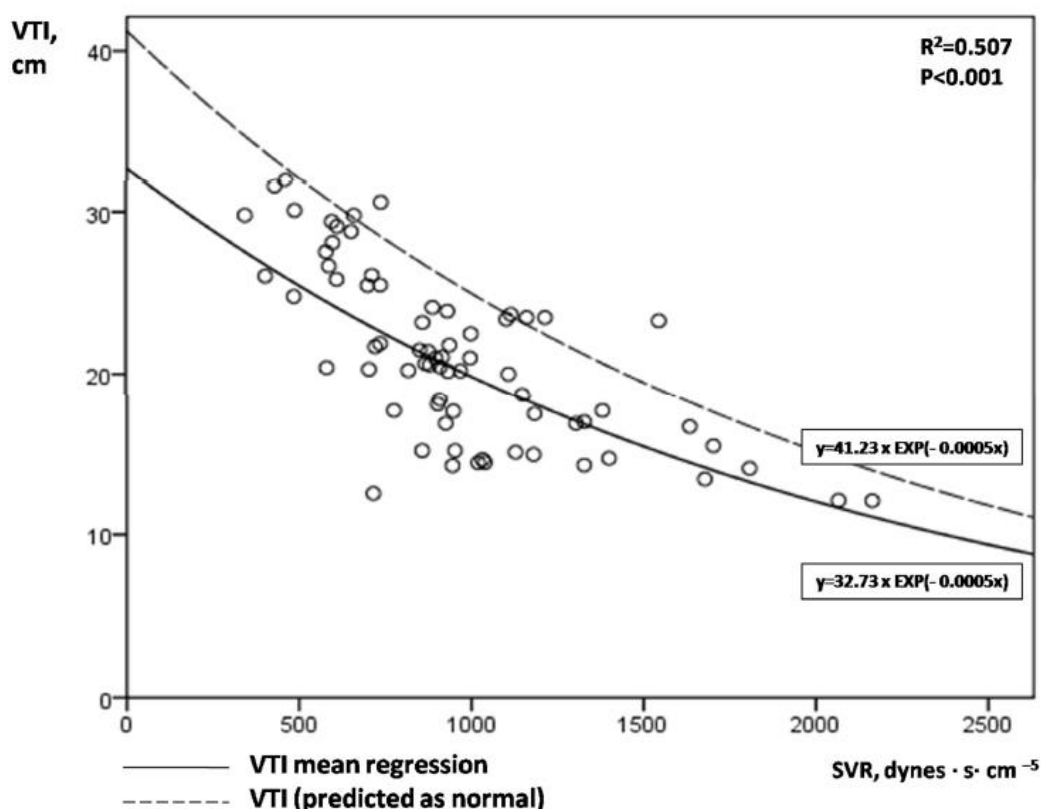
Διάγραμμα 1: Συσχέτιση σειριακών LVEF και SVR μετρήσεων στους 14 ασθενείς με σηπτική καταπληξία. LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. SVR=συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. SC=σηπτική μυοκαρδιοπάθεια.

8.3.2 Το VTI σε σχέση με το SVR, εισαγωγή του νέου δείκτη «VTI προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο» (aVTI).

Το Διάγραμμα 2 απεικονίζει τη συσχέτιση μεταξύ αορτικού VTI και SVR. Ένα μοντέλο εκθετικού μέσου όρου [συνεχής γραμμή: $VTI = 32,73 \times \text{EXP}(-0,0005 \times SVR)$ ή $VTI = 32,73 \times e(-0,0005 \times SVR)$, $R^2 = 0,507$, $p < 0,001$] ταιριάζει καλύτερα για την πρόβλεψη του VTI σε σχέση με τις τιμές SVR. Το άνω όριο του διαστήματος πρόβλεψης 80% αυτής της εκθετικής μέσης γραμμής παλινδρόμησης [διακεκομμένη γραμμή: $VTI = 41,23 \times \text{EXP}(-0,0005 \times SVR)$] όρισε το προβλεπόμενο VTI για κάθε τιμή του SVR. Υποθέσαμε ότι το χαμηλό VTI σε σύγκριση με το προσδοκώμενο για μια δεδομένη τιμή SVR μπορεί πιθανώς να υποδηλώνει καρδιακή ανικανότητα να συμβαδίσει με τις περιφερικές απαιτήσεις σε κατάσταση σοκ. Παρομοίως με το

aLVEF, εισαγάγαμε το προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο VTI (aVTI) ως δείκτη της καρδιακής ικανότητας άντλησης για την κάλυψη περιφερικών απαιτήσεων σε σοκ, ο οποίος υπολογίστηκε ως εξής:

$$aVTI (\%) = VTI_{\text{μετρούμενο}} / VTI_{\text{προσδοκώμενο}} \times 100\%$$



Διάγραμμα 2: Συσχέτιση των σειριακών VTI και SVR μετρήσεων στους 14 ασθενείς με σηπτική καταπληξία. VTI = ολοκλήρωμα χρόνου ταχύτητας. SVR= συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

8.4 Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπικό σφάλμα (SE), εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. Το τεστ Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο κανονικότητας των δεδομένων. Chi-square ή Fisher's test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών και το t test ή το Man-Whitney U test για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών ανάλογα με την περίπτωση. Ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό συσχετίσεων μεταξύ συνεχών μεταβλητών, για την εκτίμηση των μέσων γραμμών παλινδρόμησης (γραμμική ή εκθετική), για τον καθορισμό του ανώτατου ορίου 80% των διαστημάτων πρόβλεψης των γραμμών

παλινδρόμησης και να παραχθεί η εξίσωση κάθε γραμμής. Το διάγραμμα διασποράς χρησιμοποιήθηκε για την γραφική απεικόνιση της σχέσης μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών. Για την αξιολόγηση των διαφορών στις σειριακές υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις μεταξύ των τριών υποομάδων, πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση των μέσων τιμών και η επιμέρους σύγκριση τους με τη χρήση γραμμικής μικτής ανάλυσης μοντέλων. Ανάλυση με χρήση γραφημάτων ROC χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας της υπερηχοκαρδιογραφίας στην πρόβλεψη σοβαρής σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, φυσιολογικού μεταφορτίου ή αγγειοπάρεσης στο σηπτικό σοκ. Η στατιστική J του Youden χρησιμοποιήθηκε για την επιλογή του βέλτιστου σημείου αποκοπής κάθε ανάλυσης ROC. Ως βάση σημαντικότητας επιλέχθηκε ένα επίπεδο σημαντικότητας 0,05 (τιμή p). Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι και οι παράμετροι που ελήφθησαν μέσω του συστήματος θερμοαραιώσης μελετήθηκαν σε 14 ασθενείς με σηπτική καταπληξία διαδοχικά (71 σετ μετρήσεων συνολικά). Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Ασθενής	Φύλο	Ηλικία	APACHE II	Υποκείμενα νοσήματα	Αιτία εισαγωγής	SOFA	Δόση Noradren	K/A αίματος	K/A άλλου υλικού	Έκβαση
1	A	57	18	ΑΥ	ΕΑ	7.7 ± 0.3	0.21 ± 0.07	-	PsA (BE)	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
2	A	55	22	ΑΥ	ΕΑ	10.3 ± 0.3	0.32 ± 0.05	AB	-	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
3 (3μετρ)	A	72	24	ΑΥ	ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ	11 ± 0	1.06 ± 0.27	CA	KP (BE)	ΘΑΝΑΤΟΣ (2 ^Η ΗΜ.)
4	A	82	19	ΑΥ	ΚΟΙΠΡΑΝΩΔΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ	10.7 ± 0.3	0.09 ± 0.02	AB	AB (BE)	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
5	Θ	75	17	ΑΚΑ	ARDS	8 ± 0	0.55 ± 0.2	-	AB (BE)	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
6	A	65	15	ΧΑΠ, ΣΔ	ΕΑ	8.7 ± 0.3	0.14 ± 0.03	-	PsA (BE)	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
7 (5 μετρ)	Θ	56	21	-	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ ΜΕΤΕΓΧ.	10.3 ± 0.3	0.35 ± 0.04	PM	-	ΘΑΝΑΤΟΣ (3 ^Η ΗΜ.)
8	Θ	81	15	ΣΝ, ΙΑΕΕ	ΑΚΘΑ ΜΕΤΕΓΧ.	8 ± 0	0.84 ± 0.12	AB	-	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
9	A	72	22	ΑΥ, ΣΔ	ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗΣ ΑΙΜΟΡ.	8.3 ± 0.3	0.2 ± 0.04	AB	-	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
10	Θ	62	17	Εκκολοπωματική νόσος	ΚΟΙΠΡΑΝΩΔΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ	11.3 ± 0.9	2.36 ± 0.3	Espp.	-	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
11	Θ	65	18	Hodgkin's Λέμφωμα	ARDS	12 ± 0.6	1.04 ± 0.13	-	AB (BE)	ΕΠΙΒΙΩΣΗ
12 (2 μετρ)	A	82	25	ΑΥ, ΣΔ	ΠΑΓΡΕΑΤΙΤΙΔΑ	15	1.01	PsA	AB (ΠΛΥ, ΠΥ)	ΘΑΝΑΤΟΣ (2 ^Η ΗΜ.)
13 (1 μετρ)	Θ	78	16	ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ΠΑΧΕΩΣ	ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΗΠΑΤΟΣ	14	1.76	KPC	-	ΘΑΝΑΤΟΣ (1 ^Η ΗΜ.)
14	Θ	67	19	ΑΣΘΜΑ	ARDS	8.7 ± 0.3	0.38 ± 0.05	-	KP	ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Πίν. 7: Κλινικά χαρακτηριστικά των 14 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη A= άρρεν, Θ= θήλυ, ΑΚΑ= ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, ΧΑΠ= χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΣΔ= σακχαρώδης διαβήτης, ΣΝ= στεφανιαία νόσος, ΙΑΕΕ= ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΥ= αρτηριακή υπέρταση, ARDS= σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικα, ΕΑ= ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ΑΚΘΑ= ανεύρυσμα κατιούσης θωρακικής αορτής, PsA=pseudomonas aeruginosa, AB= acinetobacter baumannii, CA= candida albicans, KP= klebsiella pneumonia, PM= proteus mirabilis, Espp.= enterobacter species, KPC= klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing, BE= βρογχικές εκκρίσεις, ΠΥ= περιτοναϊκό υγρό, ΠΛΥ= πλευριτικό υγρό

Δέκα ασθενείς επέζησαν από το σοκ και καθένας από αυτούς ολοκλήρωσε τις έξι προκαθορισμένες μετρήσεις υπερήχων/PiCCO σε χρονικό διάστημα 60 ωρών. Τέσσερις ασθενείς πέθαναν λόγω σηπτικής καταπληξίας (ένας την ημέρα 1, δύο την ημέρα 2 και ένας την ημέρα 3), επομένως ελήφθησαν μόνο ένα έως πέντε σετ υπερηχοκαρδιογραφικών και αιμοδυναμικών μετρήσεων. Ο Πίνακας 8 απεικονίζει τα υπερηχοκαρδιογραφικά και αιμοδυναμικά δεδομένα σε καθέναν από τους 14 ασθενείς που εξετάστηκαν. Οι τέσσερις μη επιζήσαντες της μελέτης χαρακτηρίστηκαν από σημαντικά αυξημένο λόγο ταχύτητας κύματος E παλμικού Doppler στη μιτροειδή βαλβίδα προς ιστικό Doppler E_m στον πλάγιο δακτύλιο της μιτροειδούς (E/ E_m) και κεντρική φλεβική πίεση καθώς και σημαντικά μειωμένες τιμές κεντρικού φλεβικού κορεσμού οξυγόνου (ScvO₂) κατά την παρουσίαση (8.9 ± 1 vs. 7.3 ± 0.2 , $p = 0.041$; 10 ± 1.7 vs. 6.3 ± 0.8 , $p = 0.045$; και 64.1 ± 6.4 vs. 76.6 ± 1.6 , $p = 0.019$, αντίστοιχα). Αντίθετα, οι αρχικές μετρήσεις LVEF, VTI, SVR, EVLW και της δόσης των αγγειοσυσπαστικών δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ επιζώντων και μη επιζώντων (όλα $p \geq 0,217$).

Ασθενής	LVEF, %	VTI, cm	CO, L/min	SVR, Dynes·s·cm ⁻⁵	EVLW, mL	ScvO ₂ , %	CVP, mmHg
1	67.7 ± 2.2	29.4 ± 1.7	10.7 ± 0.6	554 ± 79.9	742 ± 63.1	84.3 ± 1.3	8.7 ± 1.5
2	64 ± 0.6	24 ± 1.5	7.2 ± 0.1	812 ± 93.6	635 ± 82.4	70.8 ± 1	6 ± 1.1
3 (3 μετρ)	53 ± 1.5	15.2 ± 1.5	4.5 ± 0.8	1064 ± 319.5	556 ± 38.4	74.9 ± 3.4	10 ± 2.5
4	73.9 ± 1.4	18.9 ± 2.2	6.4 ± 0.4	901 ± 86.7	537.3 ± 58.2	76.4 ± 1.3	5 ± 2
5	64 ± 1	23 ± 0.3	5.4 ± 0.6	1216 ± 167.1	475.3 ± 74.5	73.3 ± 1.2	9.7 ± 0.9
6	70.7 ± 4.1	21.3 ± 0.9	6.9 ± 0.4	903.7 ± 33.7	724 ± 10.1	76.6 ± 0.6	12 ± 1.1
7 (5 μετρ)	73 ± 2	15.2 ± 1.6	4.1 ± 0.3	1667 ± 220.6	574.3 ± 67.4	55.6 ± 4.8	8.3 ± 2.6
8	42.3 ± 1.5	14.5 ± 0.1	3.8 ± 0.2	1248.3 ± 116.5	519.7 ± 39.9	73.8 ± 39.9	7.3 ± 0.3
9	65.3 ± 0.3	26.7 ± 0.5	7.9 ± 0.1	593 ± 9.3	520.6 ± 27.2	81.6 ± 1.3	11 ± 1
10	55 ± 6.7	17.8 ± 3.3	2.8 ± 0.7	1553 ± 314.3	990.3 ± 15.7	79.8 ± 1.7	9 ± 1.5
11	74 ± 3.5	20.4 ± 0.1	7.4 ± 0.6	756.3 ± 88.3	751.7 ± 51	81.7 ± 2.3	5 ± 1.1
12 (2 μετρ)	76	25.4	13	445.5	846.5	76.7	6.5
13 (1 μετρ)	73	16.9	6.9	925	462	65	7
14	58 ± 2	19.6 ± 0.6	6 ± 0.3	907.3 ± 116.6	868 ± 8.1	71.3 ± 1.3	3.7 ± 1.5

Πίν.8: Υπερηχοκαρδιογραφικές και αιμοδυναμικές μετρήσεις (μέσος όρος ± SE) σε καθέναν από τους 14 ασθενείς μας. LVEF= κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, VTI= ολοκλήρωμα ταχύτητας- χρόνου, SVR= συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, EVLW= εξωαγγειακό ύδωρ πνεύμονα, ScvO₂= κορεσμός κεντρικού φλεβικού αίματος, CVP= κεντρική φλεβική πίεση

Είναι ενδιαφέρον ότι το VTI συσχετίστηκε καλύτερα από το LVEF με τον όγκο παλμού ($r = 0,910$, $p < 0,001$ έναντι $r = 0,391$, $p = 0,001$), την καρδιακή παροχή ($r = 0,743$, $p < 0,001$ έναντι $r = 0,514$, $p < 0,001$) και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις ($r = -0,702$, $p < 0,001$ έναντι $r = -0,428$, $p < 0,001$). Επιπλέον, το ScvO₂ συσχετίστηκε θετικά με τις μετρήσεις VTI, SV και CO ($r \geq 0,391$, $p \leq 0,015$) αλλά αρνητικά με τις SVR ($r = -0,486$, $p = 0,002$). Το EVLW, ένας δείκτης πνευμονικού οιδήματος στη σήψη, δεν έδειξε συσχέτιση με καμία παράμετρο που εξετάστηκε. Το μειωμένο aVTI συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένες τιμές E/e' και μειωμένες τιμές CVP ($r = -0,318$, $p < 0,001$ και $r = 0,251$, $p = 0,035$, αντίστοιχα).

9.1 Συσχέτιση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

Όπως διακρίνεται από το διάγραμμα 1 παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση του LVEF και των SVR, με μεγάλη διακύμανση των τιμών του LVEF για μια δεδομένη τιμή SVR. Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει τη μέση γραμμή παλινδρόμησης που ταιριάζει καλύτερα στο μοντέλο της μελέτης ($LVEF = 75,168 - 0,011 \times SVR$), ενώ η διακεκομμένη γραμμή το ανώτερο 80% του διαστήματος πρόβλεψης της μέσης γραμμής παλινδρόμησης ($LVEF = 86,168 - 0,011 \times SVR$). Τα διαφορετικά χρωματιστά πεδία διακρίνουν τις τιμές LVEF εντός του εύρους της ήπιας, μέτριας ή σοβαρής σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας.

9.2 Συσχέτιση LVOT VTI με τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

Όπως διακρίνεται από το διάγραμμα 2 παρατηρήθηκε μια σαφής εκθετική συσχέτιση του VTI και των SVR, με μια μεγάλη διακύμανση των τιμών VTI για μια δεδομένη τιμή SVR. Η συνεχής γραμμή αντιπροσωπεύει τη μέση γραμμή παλινδρόμησης που ταιριάζει καλύτερα στο μοντέλο της μελέτης [συνεχής γραμμή: $VTI = 32,73 \times \text{EXP}(-0,0005 \times SVR)$], ενώ η διακεκομμένη γραμμή το ανώτερο όριο του διαστήματος πρόβλεψης 80% της μέσης γραμμής παλινδρόμησης [διακεκομμένη γραμμή: $VTI = 41,23 \times \text{EXP}(-0,0005 \times SVR)$].

9.3 Ο ρόλος των προσαρμοσμένων για το μεταφόρτιο δεικτών LVEF και VTI στη διαστρωμάτωση βαρύτητας της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας.

Δεδομένου ότι η σηπτική μυοκαρδιοπάθεια (Septic Cardiomyopathy : SC) υπάρχει σε όλο το φάσμα της σηπτικής καταπληξίας, την ταξινομήσαμε ως ήπια ($aLVEF \geq 90\%$ ή μετρημένο LVEF $\geq 90\%$ του προβλεπόμενου LVEF), μέτρια ($80\% \leq aLVEF < 90\%$ ή 80% του προβλεπόμενου LVEF \leq μετρημένο LVEF $< 90\%$ του προβλεπόμενου LVEF) και σοβαρή ($aLVEF < 80\%$ ή μετρημένο LVEF $< 80\%$ του προβλεπόμενου LVEF), όπως απεικονίζεται και σχηματικά στο διάγραμμα 1.

Τέσσερις ασθενείς (28,6%) εμφάνισαν σοβαρή SC ($aLVEF < 80\%$), πέντε (35,7%) μέτρια SC ($80\% \leq aLVEF < 90\%$) και πέντε (35,7%) ήπια SC ($aLVEF \geq 90\%$) κατά την παρουσίαση. Εννέα ασθενείς παρέμειναν σε σταθερή καρδιακή κατάσταση καθ' όλη την περίοδο της εξέτασης, ενώ σε πέντε μεταβλήθηκε η βαρύτητα της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας κατά την πορεία της νόσου τους. Μεταξύ των τελευταίων, σε τρεις ασθενείς παρουσιάστηκε προσωρινή, ενώ σε δύο (αριθμός#6 και αριθμός#10), συνεχής βελτίωση της βαρύτητας της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας. Ένας ασθενής με σοβαρή (1/4), κανένας από τους ασθενείς με μέτρια (0/5) και τρεις ασθενείς με ήπια σηπτική μυοκαρδιοπάθεια (3/5) κατά την αρχική παρουσίαση τους απεβίωσαν λόγω σηπτικής καταπληξίας (θνησιμότητα 25%, 0% και 60%, αντίστοιχα, $p = 0,108$). Οι αρχικές μετρήσεις aVTI (αλλά όχι aLVEF) βρέθηκαν σημαντικά μειωμένες στους μη επιζώντες σε σύγκριση με τους επιζώντες ($67,1 \pm 8,7\%$ έναντι $82,7 \pm 2,3\%$, $p = 0,031$, αντίστοιχα).

Ο Πίνακας 9 απεικονίζει τα κλινικά, αιμοδυναμικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά σε κάθε ομάδα SC. Το LVEF ελαττώνεται σαφώς καθώς αυξάνεται ο βαθμός φλεγμονώδους καταστολής του μυοκαρδίου. Αντίθετα, οι τιμές LVOT VTI και CO (καθώς και η minute distance, SV, LVEDV και aVTI) επιδεικνύουν μια «παραβολική» ή «αντίστροφη U» συσχέτιση σε σχέση με τον βαθμό βαρύτητας της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, παρουσιάζοντας μεγαλύτερες τιμές στην κατανομή της μέτριας παρά στην κατανομή της σοβαρής ή ήπιας.

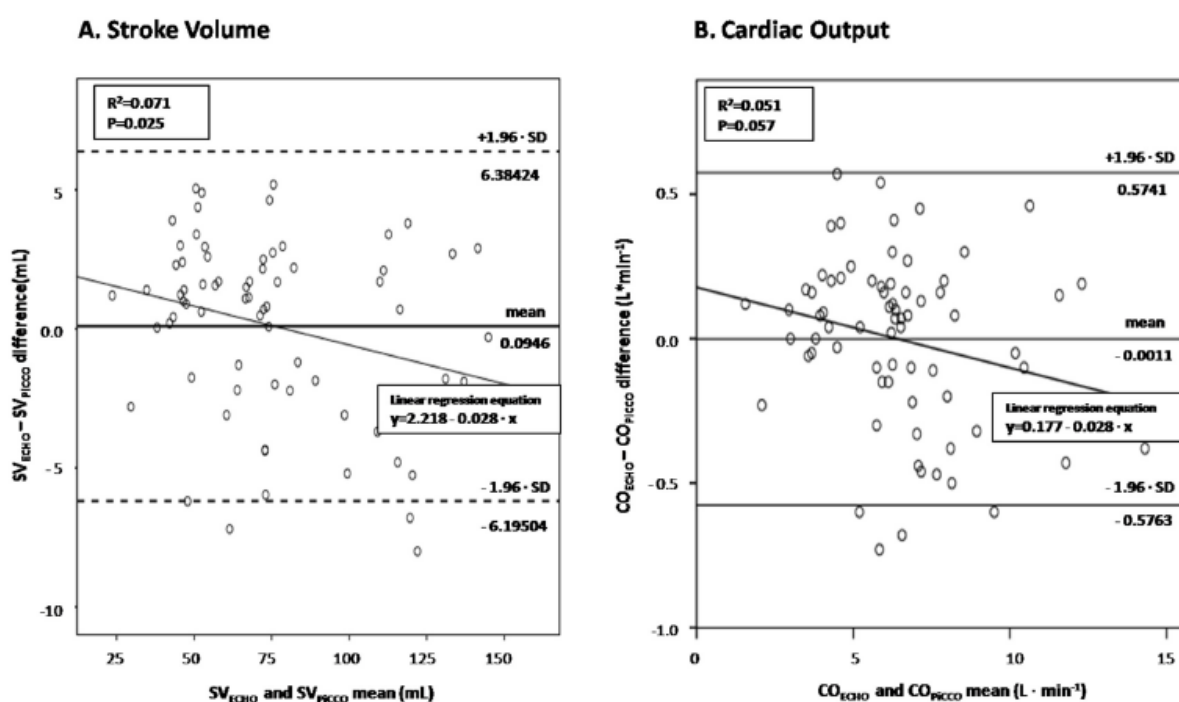
	Σοβαρή ΣΜ aLVEF < 80% N=17	Μέτρια ΣΜ 80 ≤aLVEF <90% N=30	Ήπια ΣΜ aLVEF ≥90% N=24	P-value
Κλινικά χαρακτηριστικά				
ΚΣ, παλμοί/λεπτό	88. ± 3.6	78 ± 1.6	98 ± 2.9	<0.001 ^{a,b,c}
ΜΑΠ, mmHg	66.9 ± 3.1	78.1 ± 1.9	80.6 ± 2	<0.001 ^{a,b}
SOFA score	11.2 ± 0.6	9.1 ± 0.4	9.3 ± 0.4	0.007 ^{a,b}
Δόση νοραδρεναλίνης, μg/kg/min	0.9 ± 1.3	0.55 ± 0.13	0.57 ± 0.15	0.29
CTnI, ng/mL	1.22 ± 0.53	0.2 ± 0.07	0.41 ± 0.19	0.011 ^{a,b}
BNP, pg/mL	1085 ± 284	901 ± 417	2006 ± 846	0.352
Αιμοδυναμικές μετρήσεις PiCCO				
Όγκος παλμού, ml	48.3 ± 3.2	97.7 ± 5.3	65.8 ± 4.2	<0.001 ^{a,c}
Καρδιακή παροχή, L/min	4.3 ± 0.4	7.5 ± 0.4	6.5 ± 0.5	<0.001 ^{a,b}
SVR, dynes·s·cm ⁻⁵	1215 ± 104	799 ± 49	990 ± 71	0.001 ^a
EVLW, mL	718 ± 50	660 ± 29	669 ± 31	0.516
ELWI, mL/kg	10.1 ± 0.9	8 ± 0.5	8.2 ± 0.4	0.035 ^a
ScvO ₂ , %	76.5 ± 1.9	78.9 ± 1.4	75.4 ± 2.8	0.452
CVP, mmHg	7 ± 0.8	8.9 ± 0.5	8.2 ± 0.7	0.154
Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά				
VTI, cm	16 ± 0.7	25.5 ± 0.7	19 ± 0.7	<0.001 ^{a,b,c}
Όγκος παλμού, ml	47.9 ± 2.9	97 ± 5.1	67.3 ± 4	<0.001 ^{a,b,c}
Καρδιακή παροχή, L/min	4.33 ± 0.3	7.5 ± 0.4	6.6 ± 0.5	<0.001 ^{a,b}
Κατά λεπτό απόσταση, cm/min	1416 ± 89	1978 ± 50	1852 ± 83	<0.001 ^{a,b}
aVTI, %	71.2 ± 3	92 ± 1.8	74.8 ± 2	<0.001 ^{a,c}
LVEDV, mL	95.5 ± 4.8	147.2 ± 7.3	91.5 ± 5	<0.001 ^{a,c}
LVEF, %	50.1 ± 1.7	65.7 ± 0.4	73.2 ± 0.6	<0.001 ^{a,b,c}
E/Em	7.7 ± 0.3	7.1 ± 0.1	7.2 ± 0.1	0.129

Πίν.9: Κλινικά, αιμοδυναμικά και υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά κάθε ομάδας σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας. ^aP<0.05, Severe SC vs. Moderate SC; ^bP<0.05, Severe SC vs. Mild SC; ^cP<0.05, Moderate SC vs. Mild SC (Bonferroni's post hoc analysis). ΣΜ= σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, aLVEF= adjusted LVEF= προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο LVEF, ΚΣ= καρδιακή συχνότητα, ΜΑΠ= μέση αρτηριακή πίεση, CTnI= καρδιακή τροπονίνη I, BNP= β-νατριουρητικό πεπτίδιο, SVR= συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, EVLW= εξωαγγειακό ύδωρ πνεύμονα, ELWI= δείκτης εξωαγγειακού ύδατος πνεύμονα, ScvO₂= κορεσμός κεντρικού φλεβικού αίματος, CVP= κεντρική φλεβική πίεση, VTI= ολοκλήρωμα ταχύτητας- χρόνου, aVTI= προσαρμοσμένο για το μεταφόρτιο VTI, LVEDV= τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας, E/Em= ταχύτητα πρώιμης διαστολικής διαμτροειδικής ροής (E) προς πρώιμη διαστολική ιστική ταχύτητα μιτροειδικού διακτυλίου (Em)

9.4 Η χρήση του LVOT VTI στην αξιολόγηση της καρδιακής παροχής στη σηπτική καταπληξία

Υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του όγκου παλμού που μετρήθηκε με την υπερηχοκαρδιογραφία και του μετρούμενου με το PiCCO (r= 0,995, p< 0,001), καθώς και μεταξύ της καρδιακής που υπολογίζεται υπερηχοκαρδιογραφικά και του PiCCO (r= 0,993, p< 0,001). Η διαγνωστική απόδοση του LVOT VTI στην πρόβλεψη των SV

και CO που υπολογίζονται μέσω PiCCO αξιολογήθηκε με την μέθοδο Bland-Altman (Διάγραμμα 3A, B, αντίστοιχα). Είναι ενδιαφέρον ότι ο υπερηχοκαρδιογραφικά μετρούμενος όγκος παλμού υπερεκτίμησε σημαντικά τις αντίστοιχες αιμοδυναμικές μετρήσεις σε καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής και τις υποεκτίμησε σε καταστάσεις σηπτικής καταπληξίας υψηλής παροχής ($p= 0,025$), ενώ η υπερηχοκαρδιογραφικά υπολογιζόμενη καρδιακή παροχή απεικόνισε οριακά σημαντική τιμή ($p = 0,057$).

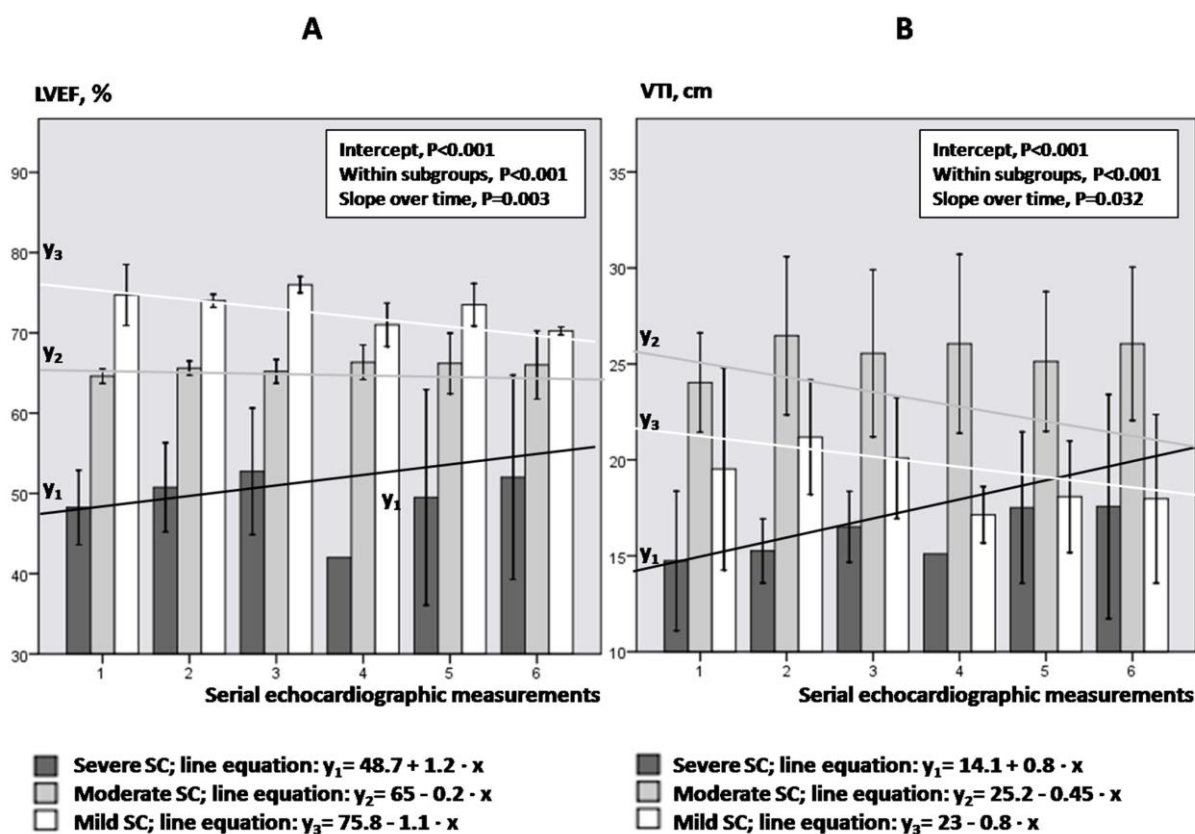


Διάγραμμα 3: Bland-Altman διαγράμματα μεταξύ όγκου παλμού(πάνελ A)/και καρδιακής παροχής(πάνελ B) που προέρχονται από υπερηχοκαρδιογραφία και μετρούμενων με PiCCO σε σηπτική καταπληξία.

Γίνεται εμφανές από το διάγραμμα αυτό ότι οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις υποεκτιμούν ολοένα και περισσότερο τις προερχόμενες από το PiCCO όσο αυξάνεται η τιμή του όγκου παλμού (πάνελ A) και της καρδιακής παροχής (πάνελ B). Αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης που ποσοτικοποιούν τη μείωση των υπερηχοκαρδιογραφικών μείον τις αιμοδυναμικές διαφορές καθώς αυξάνεται η καρδιακή παροχή, έδειξαν σημαντικό και οριακά σημαντικό συστηματικό σφάλμα για μετρήσεις SV και CO αντίστοιχα (κλίσεις $-0,028$ και στις δύο γραμμές παλινδρόμησης, $p= 0,025$ και $p= 0,057$).

9.5 Η κινητική του LVEF και του VTI στις υποομάδες της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας

Το διάγραμμα 4 (A, B) απεικονίζει τη διακύμανση των τιμών LVEF και VTI με την πάροδο του χρόνου σε κάθε υποομάδα σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, αντίστοιχα. Το LVEF μειώθηκε σημαντικά σε ήπια και μέτρια, ενώ αυξήθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου σε σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια ($p \leq 0,011$, Bonferroni post-hoc ανάλυση). Ομοίως, το VTI παρουσίασε σημαντική μείωση με την πάροδο του χρόνου στην ήπια και μια αύξηση με την πάροδο του χρόνου σε σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια ($p \leq 0,038$).



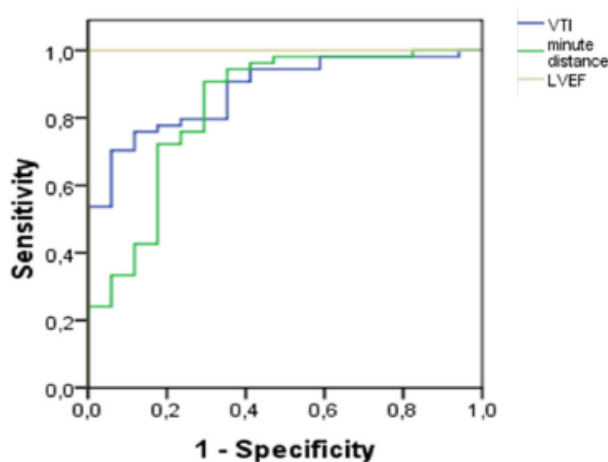
Διάγραμμα 4: Η διακύμανση του LVEF (πάνελ A) και του VTI (πάνελ B) σε σχέση με τη βαρύτητα της SC. LVEF = κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. VTI = ολοκλήρωμα ταχύτητας-χρόνου. SE = τυπικό σφάλμα. SC = σηπτική μυοκαρδιοπάθεια; Τομή της γραμμής παλινδρόμησης = η τιμή LVEF ή VTI όπου η γραμμή παλινδρόμησης διασχίζει τον άξονα y στη θεωρητική ημέρα = 0. Κλίση της γραμμής παλινδρόμησης = ο ρυθμός με τον οποίο αλλάζουν οι τιμές LVEF ή VTI μεταξύ δύο διαδοχικών εξετάσεων παρακολούθησης.

Οι ράβδοι και οι κάθετες γραμμές υποδεικνύουν τις μέσες τιμές και τα τυπικά σφάλματα, αντίστοιχα. Η διακύμανση σε κάθε υποομάδα υποδεικνύεται από την αντίστοιχη μέση γραμμή παλινδρόμησης για ήπια (λευκή γραμμή), μέτρια (γκρίζα γραμμή) και σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια (μαύρη γραμμή)

9.6 Η χρήση της συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην αξιολόγηση της σοβαρής σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και των μη φυσιολογικών συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων

Στο διάγραμμα 5 απεικονίζεται η ικανότητα των υπερηχοκαρδιογραφικά μετρούμενων παραμέτρων να προβλέψουν υποκείμενη σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια στους 14 ασθενείς της μελέτης, με το κλάσμα εξώθησης να παρουσιάζει την καλύτερη συσχέτιση.

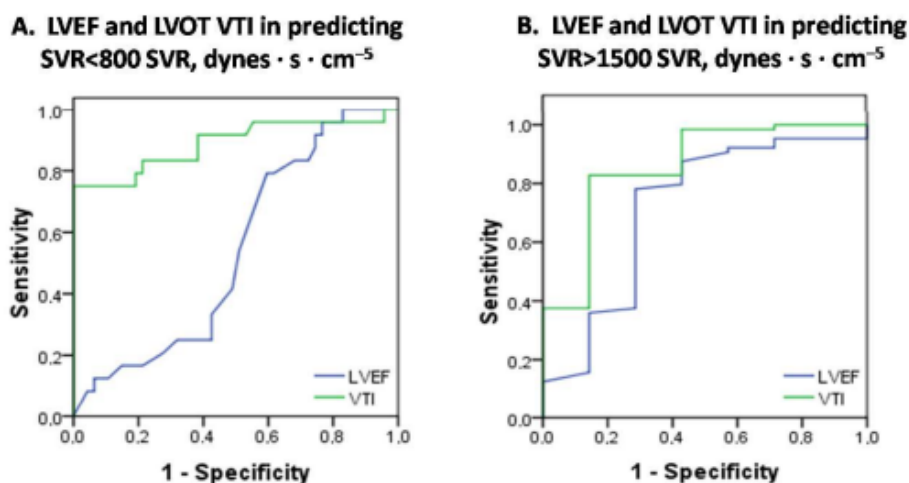
LVEF, VTI and minute distance in predicting severe septic cardiomyopathy



	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Area Under the Curve	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value
LVEF, %	<61.5	100	100	1.0	0.0	0.000-1.000	<0.001
VTI, cm	<17.9	80	77	0.882	0.042	0.801-0.964	<0.001
Minute distance	<1571	91	71	0.834	0.064	0.710-0.959	<0.001

Διάγραμμα 5: Διαγνωστική απόδοση του υπερηχοκαρδιογραφήματος στην πρόβλεψη της σοβαρής σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας

Αντίθετα, οι καμπύλες ROC του διαγράμματος 6 (A, B) απεικονίζουν ότι το VTI και όχι το LVEF διαθέτει καλύτερη διακριτική ικανότητα στην αξιολόγηση στην αξιολόγηση τόσο των ελαττωμένων ($SVR < 800 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$), όσο και των αυξημένων συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων ($SVR > 1500 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$), αντίστοιχα.



	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Area Under the Curve	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value
A. LVEF and LVOT VTI in predicting $SVR < 800 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$							
LVEF, %	-	-	-	0.538	0.069	0.402-0.674	0.601
LVOT VTI, cm	>24.46	75	100	0.889	0.049	0.792-0.985	<0.001
B. LVEF and LVOT VTI in predicting $SVR > 1500 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$							
LVEF, %	<62.5	78	72	0.717	0.119	0.484-0.949	0.061
LVOT VTI, cm	<16.8	83	86	0.857	0.082	0.661-1.000	0.002

Διάγραμμα 6: Διαγνωστική απόδοση του υπερηχοκαρδιογραφήματος στην πρόβλεψη της αγγειοπάρεσης ή φυσιολογικών συστηματικών αντιστάσεων στη σηπτική καταπληξία

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, εισαγάγαμε την έννοια των "κανονικών" ή προβλεπόμενων τιμών LVEF και LVOT VTI για δεδομένες τιμές SVR και προσπαθήσαμε να εισάγουμε ένα μοντέλο πρόβλεψης για τις εξαρτημένες μεταβλητές μας (LVEF, LVOT VTI) όταν το αντίστοιχο μεταφόρτιο LV θεωρείται δεδομένο (τιμές SVR). Με βάση την ανάλυσή μας, ταξινομήσαμε τη σοβαρότητα της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και προσδιορίσαμε τα κοινά χαρακτηριστικά του ήπιου, μέτριου και σοβαρού φαινοτύπου της νόσου. Ωστόσο, τα ευρήματά μας μπορεί να υποδηλώνουν ότι όχι μόνο οι προσαρμοσμένες για το μεταφόρτιο μετρήσεις, αλλά και οι συμβατικές μετρήσεις LVEF και VTI μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη σηπτική μυοκαρδιοπάθεια παρά την κλίνη του ασθενούς. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας υπογραμμίζουν τη χρησιμότητα και τις παγίδες του LVOT VTI στην αξιολόγηση και την παρακολούθηση των διακυμάνσεων της καρδιακής παροχής, και την πιθανή αξία του στη διάγνωση σοβαρής αγγειοπάρεσης σε σηπτική καταπληξία.

Η παρούσα μελέτη προτείνει δύο δισδιάστατα διαγράμματα (νομογράμματα) που επιτρέπουν τον κατά προσέγγιση με γραφικό υπολογισμό των προβλεπόμενων τιμών LVEF και VTI για δεδομένες τιμές SVR σε σηπτική καταπληξία [εξισώσεις γραμμής: $LVEF = 86,168 - 0,011 \times SVR$ και $VTI = 41,23 \times e^{(-0,0005 \times SVR)}$, αντίστοιχα]

Από όσο γνωρίζουμε, αυτό είναι μοναδικό στη βιβλιογραφία μέχρι τώρα. Από αυτή την άποψη, τόσο η σοβαρότητα της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας όσο και η κυκλοφορική ανεπάρκεια μπορούν να εκτιμηθούν, συγκρίνοντας τις μετρούμενες τιμές LVEF και VTI, αντίστοιχα, με τις προβλεπόμενες (όπως οι τελευταίες αξιολογούνται από τη μελέτη μας). Η δημιουργία του δείκτη LVEF προσαρμοσμένου για το μεταφόρτιο (aLVEF) ως μέτρο της καρδιακής δυσλειτουργίας και του δείκτη VTI προσαρμοσμένου για το μεταφόρτιο (aVTI) ως δείκτη της ικανότητας της καρδιάς να ανταποκρίνεται στις περιφερικές απαιτήσεις αποτελούν νέους δείκτες που ορίζονται και διερευνήθηκαν στη μελέτη μας. Είναι ενδιαφέρον ότι οι σημαντικά ελαττωμένες

τιμές aVTI συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διαστολική δυσλειτουργία της LV (αυξημένο E/Em) αλλά όχι με το LVEF ή το aLVEF, πιθανώς υποδηλώνοντας ότι η ανεπάρκεια της αντλίας να συμβαδίζει με τις περιφερικές απαιτήσεις μπορεί να σχετίζεται με διαστολική αλλά όχι συστολική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η διαγνωστική απόδοση αυτών των δεικτών μένει να ελεγχθεί σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας στο μέλλον.

Στην παρούσα έρευνα βρήκαμε επίσης ότι οι υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής συσχετίζονται πολύ καλά με τις αντίστοιχες που προέρχονται από το PiCCO αν και στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες με διφορούμενα αποτελέσματα όσον αφορά τις συσχετίσεις αυτές¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Ωστόσο, οι υπερηχοκαρδιογραφικές μας μετρήσεις έτειναν να υπερεκτιμούν τις τιμές που προέρχονται από το PiCCO σε καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής και να τις υποεκτιμούν σε καταστάσεις υπερδυναμικής κυκλοφορίας (υψηλής καρδιακής παροχής) (Διάγραμμα 3A, B). Η κλινική αξία αυτών των νέων πληροφοριών που προτείνονται εδώ θα πρέπει επίσης να εξεταστεί στο μέλλον.

Τα δεδομένα της μελέτης μπορεί επίσης να υποδηλώνουν ότι η υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο για την καλύτερη κατανόηση του φαινοτύπου της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας (Πίνακας 9). Η ήπια μορφή της νόσου (που ορίζεται ως aLVEF \geq 90% στη μελέτη μας) χαρακτηρίζεται από αυξημένο καρδιακό ρυθμό, φυσιολογικό/υπερ-φυσιολογικό LVEF, φυσιολογικές τιμές VTI¹⁰⁹ και CO, και σχετικά φυσιολογικές τιμές SVR, υποδηλώνοντας πιθανώς ότι οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της καταπληξίας είναι μάλλον μη καρδιακής προέλευσης. Η μέτρια σηπτική μυοκαρδιοπάθεια ($80\% \leq$ aLVEF $< 90\%$) χαρακτηρίζεται από σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) και των συστηματικών αντιστάσεων (καταπληξία κυρίως κυκλοφορικής προέλευσης), αλλά φυσιολογικό LVEF (αν και χαμηλότερο από αυτό που παρατηρείται στην ήπια). Η αριστερή κοιλία διαστέλλεται επίσης (αυξημένη τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας)¹¹⁰ και ταυτόχρονα το VTI, ο SV, η minute distance και η CO είναι επίσης σημαντικά αυξημένα (πιθανώς υποδηλώνουν προσαρμογές της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με βάση την καμπύλη Frank-Starling). Αν και το μικρό μας μέγεθος δείγματος αποκλείει ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη θνησιμότητα, η ευνοϊκή έκβαση των ασθενών μας με μέτρια σηπτική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να υποδεικνύει μια πιθανή «προστατευτική επίδραση» της διάτασης της αριστερής κοιλίας¹¹¹. Τέλος, η σοβαρή

μορφή της νόσου (aLVEF < 80%) χαρακτηρίζεται όχι μόνο από δραματικά μειωμένο LVEF (όπως αναμενόταν), αλλά και από σημαντικά μειωμένο LVEDV, VTI, SV, minute distance και CO σε σύγκριση με τη μέτρια. Η μέση αρτηριακή πίεση μειώνεται περαιτέρω, ενώ οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι σημαντικά αυξημένες σε σύγκριση με τη μέτρια σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, υποδηλώνοντας πιθανώς έναν τύπο καρδιογενούς και όχι κυκλοφορικού σοκ¹¹². Οι τιμές της καρδιακής τροπονίνης και του SOFA αυξήθηκαν σημαντικά σε σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, υποδεικνύοντας δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της δομικής βλάβης του μυοκαρδίου¹¹³. Το προσαρμοσμένο προς το σωματικό βάρος EVLW (ELWI) αλλά όχι οι υπερηχοκαρδιογραφικές τιμές E/Em βρέθηκαν αυξημένες σε σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, υποδεικνύοντας έναν τύπο φλεγμονώδους και όχι υδροστατικού πνευμονικού οιδήματος στο «καρδιογενές» υποσύνολο του σηπτικού σοκ. Τέλος, οι τιμές του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (BNP) δεν ήταν ιδιαίτερα αυξημένες σε σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια στους ασθενείς μας, που υποδηλώνει ότι η καρδιά δεν είναι η πρωταρχική πηγή BNP στη σήψη¹¹⁴.

Το βασικό μήνυμα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι απλές υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις που αξιολογούνται εύκολα παρά την κλίνη του ασθενούς αποτελούν ένα αποτελεσματικό μη επεμβατικό εργαλείο για την εκτίμηση της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και του βαθμού της περιφερικής αγγειακής κατάρρευσης (Πίν. 9). Ως εκ τούτου, υπερδυναμικό LVEF αλλά σχεδόν φυσιολογικό VTI μπορεί να αντανάκλα ήπια σηπτική μυοκαρδιοπάθεια(οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι επίσης σχεδόν φυσιολογικές), οι μεγάλοι μεγέθους αριστερές κοιλίες με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (αυξημένο LVEDV, αλλά φυσιολογικό LVEF) με αυξημένο VTI μπορεί να υποδηλώνουν μέτρια μορφή της νόσου (σοβαρή αγγειοπάρεση και κατακρημνισμένες SVR είναι πιθανό να χαρακτηρίζουν αυτό το στάδιο), ενώ η μείωση και των δύο τιμών, LVEF και VTI, θα πρέπει να εγείρουν την υποψία για σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια(οι SVR είναι αυξημένες σε αυτό το στάδιο, παρόμοια με την καρδιογενή καταπληξία) και πιθανώς θετικό ισοζύγιο υγρών (καθώς διαπιστώθηκε αυξημένο ELWI σε ασθενείς με σοβαρή σηπτική μυοκαρδιοπάθεια). Φυσικά, όπως αναμενόταν, τα μειωμένα (χωρίς προσαρμογή για το μεταφόρτιο) LVEF επιδεικνύουν εξαιρετική ακρίβεια στον εντοπισμό σοβαρής μορφής της νόσου (Διάγραμμα 5). Από αυτή την άποψη η παρούσα μελέτη, παρέχει νέες

γνώσεις σχετικά με το ρόλο της υπερηχοκαρδιογραφίας στην εκτίμηση της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και της σηπτικής καταπληξίας.

Μέχρι τώρα ήταν αποδεκτό ότι το υπερδυναμικό LVEF μπορεί να υποδηλώνει σοβαρή περιφερική αγγειοπάρεση⁸³. Ωστόσο, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι το LVEF απέτυχε να ανιχνεύσει σοβαρά μειωμένες SVR σε σηπτική καταπληξία. Αντίθετα, το LVOT VTI επέδειξε σημαντική διαγνωστική απόδοση στον εντοπισμό είτε μειωμένων είτε αυξημένων SVR στη σειρά των ασθενών μας. Από αυτή την άποψη, για σοβαρή αγγειοπάρεση σε έδαφος σηπτικής καταπληξίας, η υπόνοια θα πρέπει να τίθεται από αυξημένες τιμές VTI > 24,46 cm αντί των υπερδυναμικών τιμών LVEF (Διάγραμμα 6A, B). Αυτό μπορεί επίσης να υπογραμμίσει την αξία του VTI ως απλού υπερηχοκαρδιογραφικού δείκτη στην πρώιμη λήψη αποφάσεων (δηλαδή, οι χαμηλές ή υψηλές τιμές VTI μπορεί ενδεχομένως να καθοδηγούν τη θεραπεία με ινότροπα ή αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, αντίστοιχα). Επιπλέον, η μελέτη μας παρέχει στοιχεία ότι η διακύμανση των LVEF και VTI με την πάροδο του χρόνου παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη σοβαρότητα της υποκείμενης σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και την ανταπόκριση στη θεραπευτική στρατηγική (Διάγραμμα 4).

10.1 Περιορισμοί της μελέτης

Ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης θα πρέπει να αναφερθούν. Αρχικά, το μικρό μέγεθος του δείγματος και ο πρόσθετος διαχωρισμός των ασθενών σε υποομάδες μπορεί να έχουν αποδυναμώσει τη δύναμη της μελέτης και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, το δείγμα επιλέχθηκε πραγματοποιώντας υπολογισμό προοπτικής ισχύος με βάση προηγούμενα αναφερόμενα δεδομένα^{96,97} σχετικά με το ρόλο της χρονικής στιγμής της υπερηχοκαρδιογραφίας στην εκτίμηση του επιπολασμού της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές υπερηχοκαρδιογραφικές εξετάσεις σε κάθε ασθενή σε διάστημα 3 ημερών, κάτι που μπορεί να ενίσχυσε περαιτέρω τις παρατηρήσεις μας. Πέραν αυτών, τα αυστηρά κριτήρια ένταξης που χρησιμοποιήσαμε οδήγησαν σε έναν αρκετά ομοιογενή μη καρδιακό πληθυσμό, με τα οποία ένα μικρότερο μέγεθος δείγματος θα μπορούσε να φτάσει σε σημαντικό επίπεδο ακρίβειας¹¹⁵. Δεύτερον, διαφορετικά στελέχη μικροβίων μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση στον τύπο/βαρύτητα της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας και/ή της αγγειοπληξίας. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος και τα πολλαπλά παθογόνα που απομονώθηκαν σε ορισμένους ασθενείς καθιστούσαν

δύσκολη την εξαγωγή σχετικών συμπερασμάτων. Τρίτον, το LVOT VTI επηρεάζεται από αρκετές παραμέτρους (δηλαδή αναιμία, καρδιακός ρυθμός κ.λπ.)¹¹⁶ που δεν έχουν εκτιμηθεί στη μελέτη. Το εάν τα ευρήματά της μελέτης είναι ευρέως εφαρμόσιμα στη σηπτική καταπληξία είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστο. Ωστόσο, απαιτούνται μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας για την επικύρωση των αποτελεσμάτων μας στο μέλλον.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία της χρήσης προσαρμοσμένων για το μεταφόρτιο τιμών LVEF (διορθωμένες για δεδομένες SVR) αντί για απλές μετρήσεις LVEF για την αξιολόγηση του βαθμού δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου σε σηπτική καταπληξία. Οι τιμές VTI προσαρμοσμένες για το μεταφόρτιο (διορθωμένες για δεδομένες SVR) είναι επίσης σημαντικές για την καλύτερη κατανόηση των επιζήμιων παθοφυσιολογικών οδών στη σήψη. Τέλος, τα δεδομένα μας παρέχουν ενδείξεις ότι ακόμη και ο συνδυασμός συμβατικών (μη προσαρμοσμένων για το μεταφόρτιο μετρήσεων) LVEF και VTI προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την αναγνώριση του φαινοτύπου της σηπτικής καταπληξίας και την ύπαρξη υποκείμενης σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας ή αγγειοπάρεσης, ενώ το VTI αντιπροσωπεύει έναν αξιόπιστο δείκτη για την παρακολούθηση της καρδιακής παροχής στην πορεία της νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-1316.
5. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-353.
6. The Swedish Intensive Care Registry. [cited 2015, 20th of August]. Available from: .
7. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41: 1167-1174.
8. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, Network CU-R. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.
9. Sakr Y, Vincent JL, Ruokonen E, Pizzamiglio M, Installé E, Reinhart K, Moreno R. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I. Sepsis and organ system failure are major determinants of postintensive care unit mortality. *J Crit Care* 2008; 23: 475-483.
10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1629-1638.
11. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man-- a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166: 543-562.

12. Clowes GH, Jr., Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg* 1966; 163: 866-885.
13. Wilson RF, Sarver EJ, Rizzo J. Hemodynamic changes, treatment, and prognosis in clinical shock. *Arch Surg* 1971; 102: 21-24.
14. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *American journal of surgery* 1977; 133: 512-521.
15. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of internal medicine* 1984; 100: 483-490.
16. Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. Physiologic basis and pathophysiological implications of the diastolic properties of the cardiac muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 807084
17. JR Greer, MB BCH BAO DGM FRCA FFICM, Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in sepsis, *BJA Education*, Volume 15, Issue 6, December 2015, Pages 316–321
18. Boisramme Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharm* 2013; 11: 150–60
19. Massion PB, Feron O, Dessy C, Ballingand J-L. Nitric oxide and cardiac function—ten years after, and continuing. *Circ Res* 2003; 93: 388–9
20. Chan CE, Klinger JR. The right ventricle in sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 661–76
21. Lumb AB. The pulmonary circulation. In: Lumb AB, ed. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 6th Edn. Oxford: Butterworth Heinemann, 2005; 92–109
22. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Curr Cardiol Rep*. 2020 May 6;22(5):35. doi: 10.1007/s11886-020-01277-2. PMID: 32377972; PMCID: PMC7222131.
23. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018;46:625–34.
24. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: a retrospective cohort study. *Medicine*. 2016;95:e5031
25. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim J-H, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: a comparative retrospective study. *Medicine*. 2018;97:e0263..
26. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:R96.
27. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22:183.

28. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*. 2017;7:94.
29. Feng M, McSparron JI, Kien DT, Stone DJ, Roberts DH, Schwartzstein RM, et al. Transthoracic echocardiography and mortality in sepsis: analysis of the MIMIC-III database. *Intensive Care Med*. 2018;44:884–92.
30. Bosch NA, Cohen DM, Walkey AJ. Risk factors for new-onset atrial fibrillation in patients with Sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2019;47:280–7.
31. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: how common is it and what does it mean? *Heart Rhythm*. 2013;10:1375–82.
32. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018;22:112
33. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care*. 2013;17:164
34. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology*. 1991;74:172–83
35. Santos T, Schweller M, Gontijo-Coutinho C, Franci D, Nocera P, Guerra-Grangeia T, et al. Sepsis survivors present with higher values of cardiac index and velocity time integral in the emergency department. *Crit Care*. 2015;19:P137.
36. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33:895–903.
37. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:448–54.
38. Harvey S, Young D, Brampton W, Cooper AB, Doig G, Sibbald W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003408.
39. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:661–8.
40. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, Beerl R, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012; 33: 895-903
41. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990; 18: 1055-1060.
42. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116: 1354-1359
43. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009; 37: 441-447.
44. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, Pinsky MR, Hofer CK, Teboul JL, de Boode WP, Scolletta S, Vieillard-Baron A, De Backer D,

- Walley KR, Maggiorini M, Singer M. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care* 2011; 15: 229.
45. Au SM, Vieillard-Baron A. Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool. *Journal of clinical monitoring and computing* 2012; 26: 355-360.
 46. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, Troughton RW. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 40-56.
 47. Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, Hu XY, Zhang SY, Fang Q, Zhu WL. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care* 2012; 16: R71.
 48. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, Oh JK. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care* 2014; 18: R149.
 49. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701-1706.
 50. Bergenzaun L, Gudmundsson P, Ohlin H, During J, Ersson A, Ihrman L, Willenheimer R, Chew MS. Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care. *Crit Care* 2011; 15: R200.
 51. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39 e14.
 52. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116: 1354-1359.
 53. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011. PMID: 27037982.
 54. Guy L.J. Vermeiren^{1, 2}, Manu L.N.G. Malbrain³, Jeroen M.J.B. Walpot⁴ Cardiac Ultrasonography in the critical care setting: A practical approach to asses cardiac function and preload for the "non-cardiologist" November 2015 [Anaesthesiology Intensive Therapy](#) 47(J)

55. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2009; 10: 165-193.
56. Juhl-Olsen P, Hermansen JF, Frederiksen CA, Rasmussen LA, Jakobsen CJ, Sloth E. Positive end expiratory pressure influences echocardiographic measures of diastolic function: a randomized, crossover study in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2013; 119: 1078-1086
57. Mahjoub Y, Benoit-Fallet H, Airapetian N, Lorne E, Levrard M, Seydi AA, Amennouche N, Slama M, Dupont H. Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1461-1470
58. Quintard H, Muller L, Philip I, Lena P, Ichai C. Influence of acute preload changes on mitral annulus velocity measured by tissue Doppler echocardiography in critically ill patients. *Journal of clinical ultrasound : JCU* 2012; 40: 419-423.
59. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne T, Maret E, Nystrom FH, Maret-Ouda J, Ostgren CJ, Engvall J. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2015; 16: 1000-1007
60. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH, Diastolic Guidelines Concordance I. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovascular imaging* 2011; 4: 460-467.
61. Yamada A, Luis SA, Sathianathan D, Khandheria BK, Cafaro J, Hamilton-Craig CR, Platts DG, Haseler L, Burstow D, Chan J. Reproducibility of regional and global longitudinal strains derived from two-dimensional speckle-tracking and doppler tissue imaging between expert and novice readers during quantitative dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 880-887.
62. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 330-336.
63. . C. Prys-Roberts, "The measurement of cardiac output," *British Journal of Anaesthesia*. 1969;41:751–760.

64. G. N. Stewart, "Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it," *The Journal of Physiology*. 1937;22:159–183.
65. D. A. Reuter, C. Huang, T. Edrich, S. K. Shernan, and H.K. Eltzschig, "Cardiac output monitoring using indicator dilution techniques: basics, limits, and perspectives," *Anaesthesia and Analgesia*. 2010;110:799–811.
66. T. Nishikawa and S. Dohi. "Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution" *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1993;40:142–153.
67. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *N Engl J Med*. 1970;283:447–451.
68. W. Ganz, R. Donoso, H. S. Marcus, J. S. Forrester, and H. J. C. Swan. "A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man," *The American Journal of Cardiology*. 1971;27:392–396.
69. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, et al. A randomized controlled trial of the use of pulmonary artery catheters in high-risk surgical patients. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:5–14
70. . Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-man): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:472–477
71. .Pulsion Medical Systems, PiCCO2 Technical Datasheet ref: MPI850305_R05. 2011.
72. Lange NR, Schuster DP. The measurement of lung water. *Crit Care* 1999; 3:R19-24.
73. Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM. The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 384:394-410.
74. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg* 2010; 110:799-811.
75. W. A. Zoghbi and M. A. Quinones, "Determination of cardiac output by Doppler echocardiography: a critical appraisal," *Herz*, vol. 11, no. 5, pp. 258–268, 1986.
76. S. J. Huang and A. S. McLean, "Appreciating the Strengths and Weaknesses of Transthoracic Echocardiography in Hemodynamic Assessments," *Cardiology Research and Practice*, Volume 2012
77. A. S. McLean, A. Needham, D. Stewart, and R. Parkin, "Estimation of cardiac output by noninvasive echocardiographic techniques in the critically ill subject," *Anaesthesia and Intensive Care*, vol. 25, no. 3, pp. 250–254, 1997.
78. Vieillard-Baron, A.; Millington, S.J.; Sanfilippo, F.; Chew, M.; Diaz-Gomez, J.; McLean, A.; Pinsky, M.R.; Pulido, J.; Mayo, P.; Fletcher, N. A decade of progress in critical care echocardiography: A narrative review. *Intensive Care Med*. 2019, 45, 770–788. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05604-2>.
79. Noritomi, D.T.; Vieira, M.L.C.; Mohovic, T.; Bastos, J.F.; Cordioli, R.L.; Akamine, N.; Fischer, C.H. Echocardiography for Hemodynamic Evaluation in the Intensive Care Unit. *Shock* 2010, 34, 59–62. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181e7e8ed>.
80. Oh, J.K. Echocardiography as a Noninvasive Swan-Ganz Catheter. *Circulation* 2005, 111, 3192–3194. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.548644>.
81. Burgdorff, A.-M.; Bucher, M.; Schumann, J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: Pathways and mechanisms. *J. Int. Med. Res*. 2018, 46, 1303–1310. <https://doi.org/10.1177/0300060517743836>.

82. Hunter, J.D.; Doddi, M. Sepsis and the heart. *Br. J. Anaesth.* 2010, 104, 3–11.
83. Vieillard-Baron, A. Septic cardiomyopathy. *Ann. Intensive Care* 2011, 1, 6.
84. Ciampi, Q.; Villari, B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc. Ultrasound* 2007, 5, 34. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-5-34>.
85. Tan, C.; Rubenson, D.; Srivastava, A.; Mohan, R.; Smith, M.R.; Billick, K.; Bardarian, S.; Heywood, J.T. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovasc. Ultrasound* 2017, 15, 18. <https://doi.org/10.1186/s12947-017-0109-4>.
86. Monnet, X.; Teboul, J.-L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: Recent advances. *Crit. Care* 2013, 17, 217. <https://doi.org/10.1186/cc12526>.
87. Maizel, J.; Airapetian, N.; Lorne, E.; Tribouilloy, C.; Massy, Z.; Slama, M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 1133–1138. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0642-y>.
88. Lamia, B.; Ochagavia, A.; Monnet, X.; Chemla, D.; Richard, C.; Teboul, J.-L. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 1125–1132. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0646-7>.
89. Parker, M.M.; Shelhamer, J.H.; Bacharach, S.L.; Green, M.V.; Natanson, C.; Frederick, T.M.; Damske, B.A.; Parrillo, J.E. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Ann. Intern. Med.* 1984, 100, 483–490. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-4-483>.
90. Boissier, F.; Razazi, K.; Seemann, A.; Bedet, A.; Thille, A.W.; De Prost, N.; Lim, P.; Brun-Buisson, C.; Dessap, A.M. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: The role of loading conditions. *Intensive Care Med.* 2017, 43, 633–642. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4698-z>.
91. Repessé, X.; Charron, C.; Vieillard-Baron, A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit. Care* 2013, 17, 164. <https://doi.org/10.1186/cc12755>.
92. Bergenzaun, L.; Gudmundsson, P.; Öhlin, H.; Düring, J.; Ersson, A.; Ihrman, L.; Willenheimer, R.; Chew, M.S. Assessing left ventricular systolic function in shock: Evaluation of echocar-diographic parameters in intensive care. *Crit. Care* 2011, 15, R200.
93. Dellinger, R.P.; Levy, M.M.; Rhodes, A.; Annane, D.; Gerlach, H.; Opal, S.M.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Douglas, I.S.; Jaeschke, R.; et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013, 41, 580–637.
94. Moreno, R.; Vincent, J.-L.; Matos, R.T.; Mendonça, A.; Cantraine, F.; Thijs, L.; Takala, J.; Sprung, C.; Antonelli, M.; Bruining, H.; et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* 1999, 25, 686–696. <https://doi.org/10.1007/s001340050931>.
95. Horan, T.C.; Andrus, M.; Dudeck, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control* 2008, 36, 309–332.
96. Vieillard-Baron, A.; Caille, V.; Charron, C.; Belliard, G.; Page, B.; Jardin, F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit. Care Med.* 2008, 36, 1701–1706. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318174db05>.

97. Beesley, S.J.; Weber, G.; Sarge, T.; Nikravan, S.; Grissom, C.K.; Lanspa, M.J.; Shahul, S.; Brown, S.M. Septic Cardiomyopathy. *Crit. Care Med.* 2018, 46, 625–634. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002851>.
98. Baumgartner, H.; Hung, J.; Bermejo, J.; Chambers, J.B.; Evangelista, A.; Griffin, B.P.; Jung, B.; Otto, C.M.; Pellikka, P.A.; Quiñones, M. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009, 22, 442. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.029>.
99. Blanco, P. Rationale for using the velocity–time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J.* 2020, 12, 21. <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00170-x>.
100. Shiran, A.; Adawi, S.; Ganaeem, M.; Asmer, E. Accuracy and reproducibility of left ventricular outflow tract diameter measurement using transthoracic when compared with transesophageal echocardiography in systole and diastole. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008, 10, 319–324. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen254>.
101. Schiller, N.B.; Shah, P.M.; Crawford, M.; DeMaria, A.; Devereux, R.; Feigenbaum, H.; Gutgesell, H.; Reichek, N.; Sahn, D.; Schnittger, I.; et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1989, 2, 358–367.
102. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F.; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. J. Echocardiogr.* 2016, 29, 277–314.
103. Pulsion Medical Systems, PiCCO2 Technical Datasheet, © PULSION EN 03/2013 March 2013 Art. No.: PC856EN_R11
104. Renner, L.E.; Morton, M.J.; Sakuma, G.Y. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit. Care Med.* 1993, 21, 586–597. <https://doi.org/10.1097/00003246-199304000-00021>.
105. Blancas R, Martínez-González Ó, Ballesteros D, Núñez A, Luján J, Rodríguez-Serrano D, Hernández A, Martínez-Díaz C, Parra CM, Matamala BL, Alonso MA, Chana M. Lack of correlation between left ventricular outflow tract velocity time integral and stroke volume index in mechanically ventilated patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Mar;43(2):73-78. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.11.012. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29428185.
106. Thomas DE, Yousef ZR, Fraser AG. A critical comparison of echocardiographic measurements used for optimizing cardiac resynchronization therapy: stroke distance is best. *Eur J Heart Fail.* 2009 Aug;11(8):779-88. doi: 10.1093/eurjhf/hfp086. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19549647.
107. Wallmeyer K, Wann LS, Sagar KB, Kalbfleisch J, Klopfenstein HS. The influence of preload and heart rate on Doppler echocardiographic indexes of left ventricular performance: comparison with invasive indexes in an experimental preparation. *Circulation.* 1986 Jul;74(1):181-6. doi: 10.1161/01.cir.74.1.181. PMID: 3085976.
108. Sohn S, Kim HS, Han JJ. Doppler flow velocity measurement to assess changes in inotropy and afterload: a study in healthy dogs. *Echocardiography.* 2002 Apr;19(3):207-13. doi: 10.1046/j.1540-8175.2002.00207.x. PMID: 12022928.

109. Goldman, J.H.; Schiller, N.B.; Lim, D.C.; Redberg, R.F.; Foster, E. Usefulness of stroke distance by echocardiography as a surrogate marker of cardiac output that is independent of gender and size in a normal population. *Am. J. Cardiol.* 2001, 87, 499–502. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01417-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01417-x).
110. Bouhemad, B.; Nicolas-Robin, A.; Arbelot, C.; Arthaud, M.; Féger, F.; Rouby, J.-J. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit. Care Med.* 2009, 37, 441–447. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318194ac44>.
111. Huang, S.J.; Nalos, M.; McLean, A.S. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit. Care* 2013, 17, R96. <https://doi.org/10.1186/cc12741>.
112. Jardin, F.; Brun-Ney, D.; Auvert, B.; Beauchet, A.; Bourdarias, J.P. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* 1990, 18, 1055–1060. <https://doi.org/10.1097/00003246-199010000-00001>.
113. Ehrman, R.R.; Sullivan, A.N.; Favot, M.J.; Sherwin, R.L.; Reynolds, C.; Abidov, A.; Levy, P.D. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: A review of the literature. *Crit. Care* 2018, 22, 112. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>.
114. Papanikolaou, J.; Makris, D.; Mpaka, M.; Palli, E.; Zygoulis, P.; Zakyntinos, E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit. Care* 2014, 18, R94–R94. <https://doi.org/10.1186/cc13864>.
115. Israel, G.D. Determining Sample Size. University of Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agriculture Sciences, EDIS, Florida, FL, USA, 1992.
116. Via, G.; Price, S.; Storti, E. Echocardiography in the sepsis syndromes. *Crit. Ultrasound J.* 2011, 3, 71–85. <https://doi.org/10.1007/s13089-011-0069-0>.

ΑΡΘΡΟ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Spathoulas, K.; Tsolaki, V.; Zakynthinos, G.E.; Karelas, D.; Makris, D.; Zakynthinos, E.; Papanikolaou, J. The Role of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Outflow Tract Velocity-Time Integral in Assessing Cardiovascular Impairment in Septic Shock. *J. Pers. Med.* 2022, 12, 1786. <https://doi.org/10.3390/jpm12111786>

Article

The Role of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Outflow Tract Velocity-Time Integral in Assessing Cardiovascular Impairment in Septic Shock

Konstantinos Spathoulas ^{1,2}, Vasiliki Tsolaki ² , George E. Zakynthinos ², Dimitrios Karelas ¹ ,
Demosthenes Makris ², Epaminondas Zakynthinos ² and John Papanikolaou ^{1,2,*} 

¹ Department of Cardiology, General Hospital of Trikala, 42100 Trikala, Greece

² Department of Critical Care, School of Medicine, University of Thessaly, University Hospital of Larissa, 41110 Thessaly, Greece

* Correspondence: y_papanikolaou@hotmail.com; Tel./Fax: +30-24-1350-1280

Abstract: Background: the role of echocardiography in septic shock remains controversial, since depressed cardiac afterload may overestimate left ventricular (LV) systolic performance and mask septic cardiomyopathy (SC). We hypothesized that afterload-adjusted LV ejection fraction (LVEF) and LV outflow tract velocity-time integral (VTI) values for given systemic vascular resistances (SVR) could provide novel insights into recognizing and stratifying the severity of SC. Methods: in this observational, monocentric study, we prospectively included 14 mechanically-ventilated patients under septic-shock who all had a Pulse index Continuous Cardiac Output (PiCCO) system in place for hemodynamic monitoring. Echocardiographic and PiCCO longitudinal examinations (71 measurements overall) were performed simultaneously at the onset of septic shock and every 12 h for 60 h overall. Results: VTI-derived stroke volume (SV) and cardiac output (CO) were significantly correlated with PiCCO measurements ($r \geq 0.993$, both $p < 0.001$). LVEF and VTI showed linear and exponential inverse correlation to SVR ($R^2 = 0.183$ vs. 0.507 and $p < 0.001$ vs. $p < 0.001$, respectively). The equations $LVEF = 86.168 - 0.011 \times SVR$ and $VTI = 41.23 \times e^{(-0.0005 \times SVR)}$ were found to provide “predicted” values for given SVR. Measured to predicted LVEF ratios (for given SVR), the afterload-adjusted LVEF defined the severity of SC (mild $\geq 90\%$, $80\% \leq$ moderate $< 90\%$ and severe $< 80\%$). Mild SC demonstrated normal/supra-normal LVEF, normal VTI and SVR. Moderate SC showed lower LVEF and SVR, yet increased LV end-diastolic volume (LVEDV), VTI, SV and CO compared with mild SC (all $p < 0.05$). Severe SC was distinguished from moderate SC by markedly reduced LVEF, LVEDV, VTI, SV, CO and significantly increased SVR (all $p < 0.05$). LVEF and VTI decreased over time in mild SC, LVEF decreased in moderate SC, and LVEF and VTI increased over time in severe SC ($p \leq 0.038$). LVEF and VTI demonstrated significant performance in identifying severe SC [cut-off $< 61.5\%$, area under the curve (AUC) = 1 ± 0.0 , sensitivity/specificity = $100/100$, $p < 0.001$ vs. cut-off < 17.9 cm, AUC = 0.882 ± 0.042 , sensitivity/specificity = $80/77$, $p < 0.001$, respectively]. VTI but not LVEF demonstrated significant diagnostic performance in identifying both SVR < 800 dynes·s·cm⁻⁵ and SVR > 1500 dynes·s·cm⁻⁵ (cut-off > 24.46 cm, AUC = 0.889 ± 0.049 , sensitivity/specificity = $75/100$, $p < 0.001$; cut-off < 16.8 , AUC = 0.857 ± 0.082 , sensitivity/specificity = $83/86$, $p = 0.002$, respectively). Conclusions: our study suggests that ICU bedside echocardiographic assessment of LVEF, VTI and their adjusted to corresponding SVR values provides valuable insights for the comprehension of SC phenotypes, underlying vasoplegia and cardiac output fluctuations in septic shock.

Keywords: left ventricular ejection fraction (LVEF); velocity-time integral (VTI); cardiac output; septic shock; septic cardiomyopathy; vasoplegia

1. Introduction

Bedside echocardiography has become the standard of care in assessing critically ill patients with hemodynamic compromise [1,2]. It represents a versatile and reliable



Citation: Spathoulas, K.; Tsolaki, V.; Zakynthinos, G.E.; Karelas, D.; Makris, D.; Zakynthinos, E.; Papanikolaou, J. The Role of Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Outflow Tract Velocity-Time Integral in Assessing Cardiovascular Impairment in Septic Shock. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 1786. <https://doi.org/10.3390/jpm12111786>

Academic Editor: Chun-Jen Huang

Received: 17 September 2022

Accepted: 25 October 2022

Published: 29 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

hemodynamic bedside imaging tool in assessing stroke volume (SV) and cardiac output (CO), valvular pressure gradients, dynamic LV outflow tract (LVOT) gradient, LV filling pressures, hypovolemia and right heart pressures [3]. In this respect, echocardiography can provide valuable information regarding the underlying etiology of shock. Consequently, it is a precious means not only in reaching a diagnosis but also in guiding critical therapeutic decisions (i.e., fluid challenges, inotropic support, pericardiocentesis, thrombolysis, percutaneous coronary intervention). However, the diagnostic performance of echocardiography in the setting of septic shock still remains controversial.

In septic shock states, endotoxemia and over-production of inflammatory mediators not only may cause vasoplegia and prolonged vascular failure, but also myocardial dysfunction also known as septic cardiomyopathy [4–6]. Vasoplegia may result in critically reduced systemic vascular resistances (SVR) and decreased cardiac afterload masking depressed intrinsic myocardial contractility. Even a severely diseased heart may be capable of pumping a seemingly normal SV and CO, as so in septic shock normal CO values cannot rule out LV dysfunction.

Two of the most commonly used echocardiographic parameters in the assessment of LV systolic function include LV ejection fraction (LVEF) and LVOT velocity-time integral (VTI). Both indices have been extensively validated in diseased hearts [7,8], while LVOT VTI is an established marker of successful volume responsiveness after fluid loading or passive leg raising in hemodynamically compromised patients [9–11]. In addition, both LVEF and LVOT VTI have been used for prognostic reasons in sepsis with studies reporting that lower LVEFs [12] but higher VTIs [13] are associated with increased survival. Nevertheless, reduced cardiac afterload in septic shock may result in pseudo-normal LVEF and VTI values [14,15]. Under such circumstances, the latter reflect decreased arterial tone rather than intrinsic LV contractility [16]. Accordingly, echocardiography is likely to underestimate cardiac dysfunction in septic shock [14,17]. Given that reference values for LVEF and VTI are standardized for normal afterload [14], the role of these indices in septic shock still remains challenging.

This prospective study aimed to evaluate the correlation between LVEF and LVOT VTI to SVR values as assessed by Pulse index Continuous Cardiac Output (PiCCO) thermodilution method, seeking for “reference” or “predicted” echocardiographic values for given SVR in septic shock. We hypothesized that afterload-adjusted echocardiographic indices (measured to predicted LVEF and VTI ratios) could provide valuable insights into recognizing and classifying the severity of SC. Secondly, we evaluated the diagnostic performance of echocardiography in predicting PiCCO-derived SV and CO in several stages and loading conditions. We finally examined the diagnostic performance of conventional echocardiographic indices (principally LVEF and VTI measurements) in identifying noninvasively the severity of cardiovascular impairment in septic shock.

2. Methods

2.1. Patient Population

All consecutive adult patients admitted in the twelve-bed medical-surgical Intensive Care Unit (ICU) of a Greek university hospital (University Hospital of Larisa, Thessaly, Greece) between 1 June 2018 and 31 May 2019, were prospectively screened for eligibility. Inclusion criteria included: (1) age \geq 18 years old, (2) need for mechanical ventilation, (3) diagnosis of septic shock according to the 2012 Surviving Sepsis Campaign criteria [18] and (4) PiCCO system in place for monitoring purposes. Exclusion criteria were: (1) pregnancy, (2) heart rhythm other than sinus rhythm at admission, (3) known history of coronary artery disease or heart failure with reduced LVEF, (4) aortic stenosis and (5) moderate-to-severe aortic valve regurgitation or subaortic obstruction (fixed or dynamic), both of which produce high LVOT velocities and overestimate VTI.

Patients were clinically assessed and managed according to the standard protocols of care [18–20] (see also Supplemental file S1, Clinical assessment). Clinical management decisions were made by the attending physicians, including the intention to place a PiCCO

system for diagnosis or monitoring as part of standard care. All cases were discussed daily in a multidisciplinary meeting.

The sample size of our study was selected on the basis of previously reported data which suggested a marked heterogeneity in the prevalence of SC regarding the timing of echocardiography, ranging from only 18% in patients assessed early after the onset of septic shock to 70% after serial echocardiographic measurements within a 3-day period [21,22]. Thus, prospective power calculation was performed aiming to depict a similar increase (388%) in the prevalence of SC over time, with a probability of a type-I error of 5% and a power of 80%, and revealed that at least 14 patients would be required for our longitudinal analysis.

The study protocol was approved by the Internal Review Board and Ethics Committee of the University of Thessaly (ID: 23753; 19 April 2018) and conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. Patients' next of kin provided informed consent for all participants.

2.2. Study Endpoints

The main purpose of the study was to investigate for "reference" or "predicted" echocardiographic values for given SVR in septic shock. We hypothesized that afterload-adjusted LVEF and VTI values (measured to predicted ratios) could provide additional information in the diagnosis of SC and stratification of its severity. Secondly, we evaluated the diagnostic performance of conventional echocardiography in assessing noninvasively (a) hemodynamics in several stages and loading conditions, and (b) the severity of cardiovascular impairment in septic shock.

2.3. Transthoracic Echocardiography (TTE) Examination and PiCCO Measurements

TTE and PiCCO examinations were performed every 12 h for 60 h or until death or discharge from the ICU (a maximum of six studies for each patient enrolled). Echocardiographic and PiCCO measurements were carried out sequentially. Fluid, inotrope and vasopressor infusion rate was exactly the same for each set of hemodynamic and echocardiographic measurements.

i. TTE measurements

Echocardiography (Phillips iE33, Andover, MA, USA) was performed by two experienced echocardiographers (J.P., E.Z.). LVEF was measured by the two-dimensional Simpson's biplane method of disks, LVOT VTI from the apical five chamber view, and LVOT diameter for VTI-derived SV and CO was measured from the parasternal long axis view, as recommended [23–27] (see also Supplemental file S1, TTE measurements).

ii. PiCCO measurements

The PiCCO system (Pulsio cath 5F, 20 cm, PV2015L20; Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany) was used for hemodynamic measurements [including CO, SVR, extravascular lung water (EVLW) and central venous pressure (CVP)] [28,29] (see also Supplemental file S1, PiCCO measurements). Physicians who performed the echocardiographic examination were unaware of the results of the thermodilution study.

2.4. Mathematical Calculation Models for Afterload-Adjusted LVEF and LVOT VTI Values

i. LVEF plotted against SVR; introduction of the novel index afterload-adjusted LVEF (aLVEF).

Figure 1 illustrates LVEF values plotted against the corresponding SVR values in the 71 measurements performed overall in our study population (14 patients). A linear mean regression line (continuous line, Figure 1) fitted best to predict mean LVEF by SVR values [line equation: $LVEF = 75.168 - 0.011 \times SVR$, $R^2 = 0.183$, $p < 0.001$]. For each SVR, we hypothesized that the highest LVEF values may suggest normal/near normal cardiac function, while the lowest LVEF values may indicate depressed LV contractile function. The upper limit of the 80% prediction interval of the regression line (dotted line, Figure 1) was used to define the "normal" predicted LVEF for given SVR values [line equation: $LVEF = 86.168 - 0.011 \times SVR$]. For example, for SVR values of 500, 1000 and 1500 $\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$,

the “predicted” LVEF values are 80.67%, 75.17% and 69.67%, respectively. Next, we introduced the index afterload-adjusted LVEF (aLVEF) in each specific patient as a marker of septic cardiomyopathy, which was calculated as follows:

$$aLVEF (\%) = LVEF_{\text{measured}} / LVEF_{\text{predicted}} \times 100\%$$

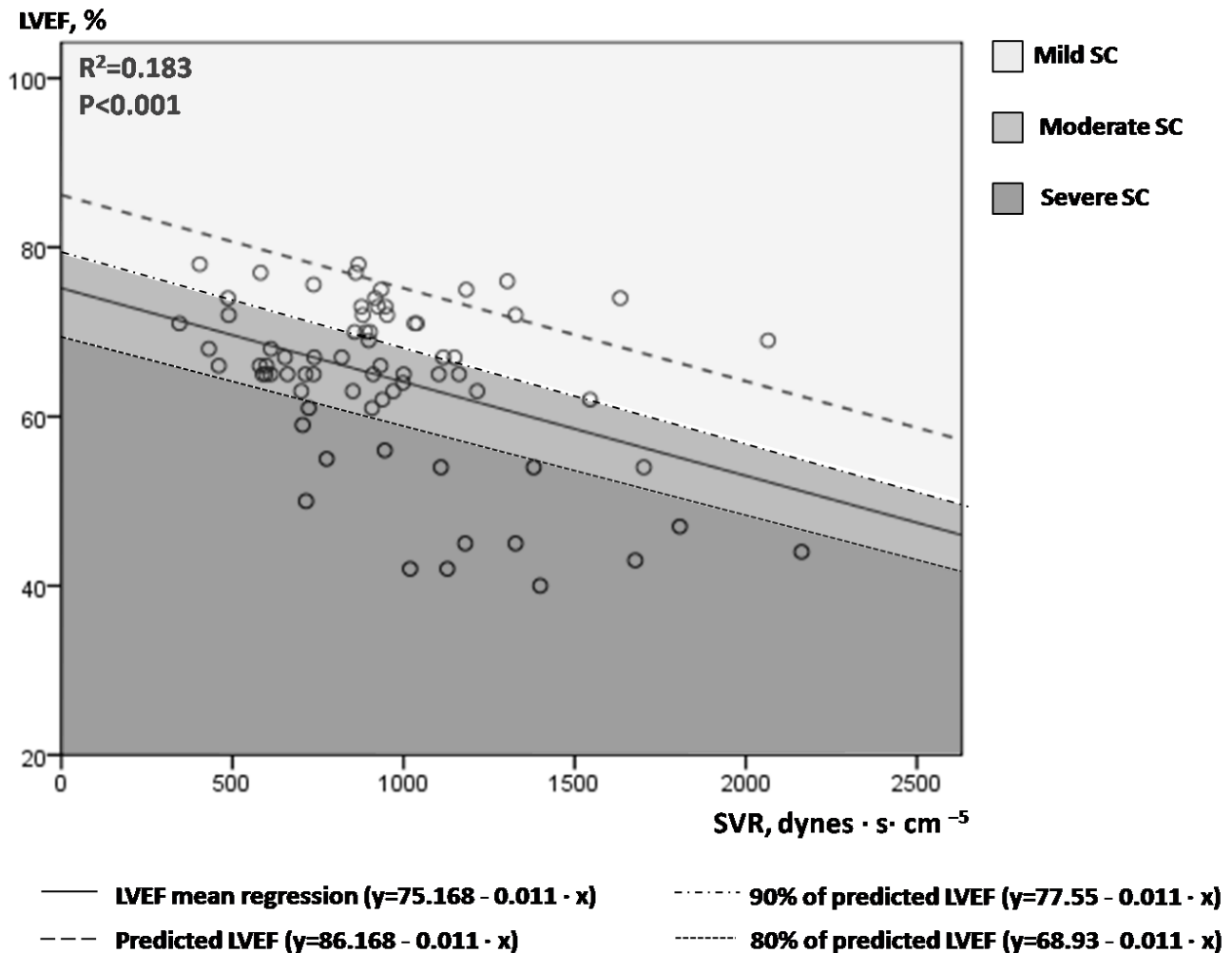


Figure 1. Correlation of serial LVEF and SVR measurements in our 14 patients with septic shock.

ii. VTI plotted against SVR; introduction of the novel index afterload-adjusted VTI (aVTI).

Figure 2 illustrates the correlation between aortic VTI and SVR. An exponential mean regression model [continuous line: $VTI = 32.73 \times \text{EXP}(-0.0005 \times \text{SVR})$ or $VTI = 32.73 \times e^{(-0.0005 \times \text{SVR})}$, $R^2 = 0.507$, $p < 0.001$] fitted best to predict VTI by SVR values. The upper limit of the 80% prediction interval of this exponential mean regression line [dotted line: $VTI = 41.23 \times \text{EXP}(-0.0005 \times \text{SVR})$] defined the “normal” or “predicted” VTI for each SVR value. We hypothesized that low VTI compared to the predicted one for a given SVR may possibly indicate cardiac inability to keep up with peripheral demands in shock. Similar to aLVEF, we introduced afterload-adjusted VTI (aVTI) as a marker of cardiac pumping ability to meet peripheral demands in shock, which was calculated as follows:

$$aVTI (\%) = VTI_{\text{measured}} / VTI_{\text{predicted}} \times 100\%$$

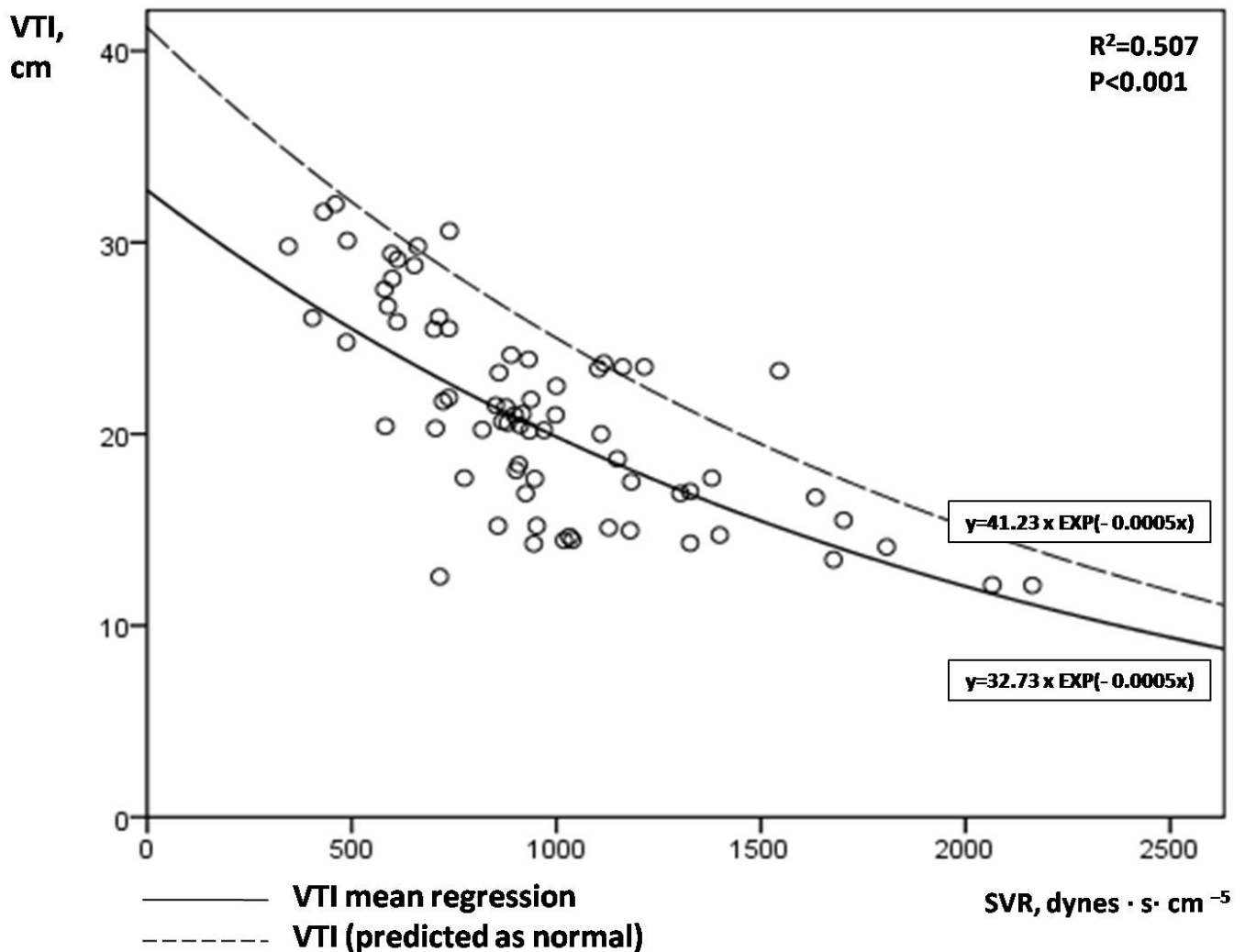


Figure 2. Correlation of serial VTI and SVR measurements in our 14 patients with septic shock.

2.5. Statistical Analysis

The results are expressed as means ± standard error (SE), unless otherwise stated. Kolmogorov-Smirnov test was used for normality assessment. Chi-square or Fisher’s exact test were used to compare categorical variables and *t*-test or Man-Whitney *U* test to compare continuous variables as appropriate. Regression analysis was used to determine associations among continuous variables, to estimate the mean regression lines (linear or exponential) fitted best each time, to define the 80% upper limit of the prediction intervals of the regression lines and to produce the equation of each line. One-way analysis of variance was used for multiple comparisons. To assess differences in serial echocardiographic measurements among subgroups, mean regression lines were created and compared by using linear mixed model analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of echocardiography in predicting severe septic cardiomyopathy, normal afterload or vasoplegia in septic shock. The Youden’s J statistic was used for selecting the optimum cutoff point in each ROC analysis. As a basis for test decisions, a significance level of 0.05 (*p* value) was chosen. The statistical package SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.

3. Results

LVEF, LVOT VTI and PiCCO-derived hemodynamics were studied in 14 consecutive patients with septic shock (71 measurement sets in total). Table 1 summarizes the clinical characteristics of patients included.

Table 1. Characteristics of each of our 14 patients included in the study.

Patient Number	Sex	Age	APACHE II	Underlying Disease	Admitting Etiology	SOFA Score	Noradren. Dose, µg/kg/min	Isolated Pathogen		Outcome of Shock Episode
								Blood Culture	Other-Site Culture	
1	M	57	18	AH	ICH	7.7 ± 0.3	0.21 ± 0.07	-	PsA (BS)	Survived
2	M	55	22	AH	ICH	10.3 ± 0.3	0.32 ± 0.05	AB	-	Survived
3 (3 meas.)	M	72	24	AH	Bladder cancer	11 ± 0	1.06 ± 0.27	CA	KP (BS)	Died (day 2)
4	M	82	19	AH, AAA	Fecal peritonitis	10.7 ± 0.3	0.09 ± 0.02	AB	AB (BS)	Survived
5	F	75	17	COPD, DM	ARDS	8 ± 0	0.55 ± 0.2	-	AB (BS)	Survived
6	M	65	15	AH	ICH	8.7 ± 0.3	0.14 ± 0.03	-	PsA (BS)	Survived
7 (5 meas.)	F	56	21	-	Meningioma post-surgery	10.3 ± 0.3	0.35 ± 0.04	PM	-	Died (day 3)
8	F	81	15	CAD, Ischemic stroke	DTAApost-surgery	8 ± 0	0.84 ± 0.12	AB	-	Survived
9	M	72	22	AH, DM	aSAH	8.3 ± 0.3	0.2 ± 0.04	AB	-	Survived
10	F	62	17	DD	Fecal peritonitis	11.3 ± 0.9	2.36 ± 0.3	Espp.	-	Survived
11	F	65	18	HL	ARDS	12 ± 0.6	1.04 ± 0.13	-	AB (BS)	Survived
12 (2 meas.)	M	82	25	AH, CAD	Pancreatitis	15	1.01	PsA	AB (PLF, PF)	Died (day 2)
13 (1 meas.)	F	78	16	Colon Cancer	Liver Abscess	14	1.76	KPC	-	Died (day 1)
14	F	67	19	Asthma	ARDS	8.7 ± 0.3	0.38 ± 0.05	-	KP	Survived

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; AH = arterial hypertension; AAA = abdominal aortic aneurysm; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; DM = diabetes mellitus; CAD = coronary artery disease; DD = diverticular disease; HD = Hodgkin's lymphoma; ICH = intracerebral hemorrhage; ARDS = acute respiratory distress syndrome; DTAA = descending thoracic aortic aneurysm; aSAH = aneurysmal subarachnoid hemorrhage; PsA = pseudomonas aeruginosa; BS = bronchial secretions; AB = acinetobacter baumannii; CA = candida albicans; KP = klebsiella pneumonia; PM = proteus mirabilis; Espp. = enterobacter species; PLF = pleural fluid; PF = peritoneal fluid; KPC = klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing.

Ten patients survived the shock and each of them completed the six predetermined ultrasound/PiCCO measurements over a time period of 60 h. Four patients died due to septic shock (one on day-1, two on day-2, and one on day-3), so only one to five sets of echocardiographic and hemodynamic measurements were obtained. Table 2 illustrates the echocardiographic and hemodynamic data in each of our 14 patients examined. The four non-survivors in our cohort were characterized by significantly increased ratio of mitral inflow pulsed-wave Doppler E-wave velocity to tissue Doppler imaging Em velocity at the lateral mitral annulus (E/Em) and CVP values, and markedly decreased central venous oxygen saturation (ScvO₂) values on presentation (8.9 ± 1 vs. 7.3 ± 0.2, *p* = 0.041; 10 ± 1.7 vs. 6.3 ± 0.8, *p* = 0.045; and 64.1 ± 6.4 vs. 76.6 ± 1.6, *p* = 0.019, respectively). Instead, initial LVEF, VTI, minute distance, SVR, noradrenaline dose and EVLW measurements showed no deference between survivors and non-survivors (all *p* ≥ 0.217).

Significant correlations between the cardiac and hemodynamic variables examined are presented in Supplemental Table S1. Interestingly, VTI correlated better than LVEF with SV (*r* = 0.910, *p* < 0.001 vs. *r* = 0.391, *p* = 0.001), CO (*r* = 0.743, *p* < 0.001 vs. *r* = 0.514, *p* < 0.001) and SVR (*r* = -0.702, *p* < 0.001 vs. *r* = -0.428, *p* < 0.001). In addition, ScvO₂ correlated positively with VTI, SV and CO (*r* ≥ 0.391, *p* ≤ 0.015) but negatively with SVR (*r* = -0.486, *p* = 0.002). EVLW, an index of pulmonary edema in sepsis, showed no correlation with any parameter examined.

Decreased aVTI was significantly correlated with increased E/Em and depressed CVP values (*r* = -0.318, *p* < 0.001 and *r* = 0.251, *p* = 0.035, respectively).

Table 2. Echocardiographic and hemodynamic measurements (mean ± SE) in each of our 14 patients examined.

Patient Number	LVEF, %	VTI, cm	CO, L/min	SVR, Dynes · s · cm ⁻⁵	EVLW, mL	ScvO ₂ , %	CVP, mmHg
1	67.7 ± 2.2	29.4 ± 1.7	10.7 ± 0.6	554 ± 79.9	742 ± 63.1	84.3 ± 1.3	8.7 ± 1.5
2	64 ± 0.6	24 ± 1.5	7.2 ± 0.1	812 ± 93.6	635 ± 82.4	70.8 ± 1	6 ± 1.1
3 (3 meas.)	53 ± 1.5	15.2 ± 1.5	4.5 ± 0.8	1064 ± 319.5	556 ± 38.4	74.9 ± 3.4	10 ± 2.5
4	73.9 ± 1.4	18.9 ± 2.2	6.4 ± 0.4	901 ± 86.7	537.3 ± 58.2	76.4 ± 1.3	5 ± 2
5	64 ± 1	23 ± 0.3	5.4 ± 0.6	1216 ± 167.1	475.3 ± 74.5	73.3 ± 1.2	9.7 ± 0.9
6	70.7 ± 4.1	21.3 ± 0.9	6.9 ± 0.4	903.7 ± 33.7	724 ± 10.1	76.6 ± 0.6	12 ± 1.1
7 (5 meas.)	73 ± 2	15.2 ± 1.6	4.1 ± 0.3	1667 ± 220.6	574.3 ± 67.4	55.6 ± 4.8	8.3 ± 2.6
8	42.3 ± 1.5	14.5 ± 0.1	3.8 ± 0.2	1248.3 ± 116.5	519.7 ± 39.9	73.8 ± 39.9	7.3 ± 0.3
9	65.3 ± 0.3	26.7 ± 0.5	7.9 ± 0.1	593 ± 9.3	520.6 ± 27.2	81.6 ± 1.3	11 ± 1
10	55 ± 6.7	17.8 ± 3.3	2.8 ± 0.7	1553 ± 314.3	990.3 ± 15.7	79.8 ± 1.7	9 ± 1.5
11	74 ± 3.5	20.4 ± 0.1	7.4 ± 0.6	756.3 ± 88.3	751.7 ± 51	81.7 ± 2.3	5 ± 1.1
12 (2 meas.)	76	25.4	13	445.5	846.5	76.7	6.5
13 (1 meas.)	73	16.9	6.9	925	462	65	7
14	58 ± 2	19.6 ± 0.6	6 ± 0.3	907.3 ± 116.6	868 ± 8.1	71.3 ± 1.3	3.7 ± 1.5

SE = standard error; LVEF left ventricular ejection fraction; VTI velocity-time integral; SVR = systemic vascular resistance; EVLW = extravascular lung water; ScvO₂ = central venous oxygen saturation; CVP = central venous pressure.

Figure 1. One to six times at each patient, LVEF and SVR measurements were performed simultaneously during the course of every septic shock episode (71 sets of measurements overall). An inverse correlation of LVEF and SVR was observed, with a large variation of LVEF values for a given SVR. The continuous line represents the mean regression line fitted better in our model ($LVEF = 75.168 - 0.011 \times SVR$), while the dashed line the upper 80% of the prediction interval of the mean regression line ($LVEF = 86.168 - 0.011 \times SVR$). Different colored-fields discriminate LVEFs within the range of mild, moderate or severe SC. LVEF = left ventricular ejection fraction; SVR = systemic vascular resistance; SC = septic cardiomyopathy.

Figure 2. A clear exponential correlation of VTI and SVR can be observed, with a large variation of VTI values for a given SVR. The continuous line represents the mean regression line fitted better in our model [line: $VTI = 32.73 \times \text{EXP}(-0.0005 \times SVR)$], while the dotted line the upper limit of the 80% prediction interval of the mean regression line [dotted line: $VTI = 41.23 \times \text{EXP}(-0.0005 \times SVR)$]. VTI = velocity time integral; SVR = systemic vascular resistance.

i. The role of afterload-adjusted LVEF and VTI indices in SC severity stratification.

Given that SC is present in the whole spectrum of septic shock [6], we classified SC as mild ($aLVEF \geq 90\%$ or measured $LVEF \geq 90\%$ of predicted LVEF), moderate ($80\% \leq aLVEF < 90\%$, or 80% of predicted $LVEF \leq$ measured $LVEF < 90\%$ of predicted LVEF) and severe ($aLVEF < 80\%$ or measured $LVEF < 80\%$ of predicted LVEF). Please notice the different colored fields in Figure 1.

Four patients (28.6%) demonstrated severe SC ($aLVEF < 80\%$), five (35.7%) moderate SC ($80\% \leq aLVEF < 90\%$) and five (35.7%) mild SC ($aLVEF \geq 90\%$) upon presentation. Nine patients remained in a stable cardiac state throughout the examination period, while five altered their SC status. Among the latter, three patients temporarily changed, and two (number#6 and number#10) constantly improved their SC class. One patient with severe SC (1/4), none of the patient with moderate SC (0/5), and three patients with mild SC (3/5) on presentation died due to septic shock (mortality of 25%, 0% and 60%, respectively; $p = 0.108$). Initial aVTI (but not aLVEF) measurements were found significantly decreased in non-survivors compared to survivors ($67.1 \pm 8.7\%$ vs. $82.7 \pm 2.3\%$; $p = 0.031$, respectively).

Table 3 illustrates the clinical, hemodynamic and echocardiographic characteristics in each group of SC. LVEF is clearly de-escalated as the degree of inflammatory myocardial depression increased. Instead, LVOT VTI and CO values (as well as minute distance, SV, LVEDV and aVTI) demonstrate a “parabolic” or “reverse U” correlation in relation to the

degree of SC severity, manifesting greater values in the distribution of moderate rather than severe or mild SC (Table 3).

Table 3. Clinical, hemodynamic and echocardiographic characteristics of each group of septic cardiomyopathy.

	Severe SC aLVEF < 80%N = 17	Moderate SC80 ≤ aLVEF < 90%N = 30	Mild SCaLVEF ≥ 90%N = 24	p-Value
Clinical characteristics				
HR, beats/minute	88. ± 3.6	78 ± 1.6	98 ± 2.9	<0.001 ^{a,b,c}
MAP, mmHg	66.9 ± 3.1	78.1 ± 1.9	80.6 ± 2	<0.001 ^{a,b}
SOFA score	11.2 ± 0.6	9.1 ± 0.4	9.3 ± 0.4	0.007 ^{a,b}
Noradrenaline dose, µg/kg/min	0.9 ± 1.3	0.55 ± 0.13	0.57 ± 0.15	0.29
cTnI, ng/mL	1.22 ± 0.53	0.2 ± 0.07	0.41 ± 0.19	0.011 ^{a,b}
BNP, pg/mL	1085 ± 284	901 ± 417	2006 ± 846	0.352
PiCCO-derived Hemodynamics				
Stroke volume, mL	48.3 ± 3.2	97.7 ± 5.3	65.8 ± 4.2	<0.001 ^{a,c}
Cardiac Output, L/min	4.3 ± 0.4	7.5 ± 0.4	6.5 ± 0.5	<0.001 ^{a,b}
SVR, dynes·s·cm ⁻⁵	1215 ± 104	799 ± 49	990 ± 71	0.001 ^a
EVLW, mL	718 ± 50	660 ± 29	669 ± 31	0.516
ELWI, mL/kg	10.1 ± 0.9	8 ± 0.5	8.2 ± 0.4	0.035 ^a
ScvO ₂ , %	76.5 ± 1.9	78.9 ± 1.4	75.4 ± 2.8	0.452
CVP, mmHg	7 ± 0.8	8.9 ± 0.5	8.2 ± 0.7	0.154
Echocardiographic characteristics				
VTI, cm	16 ± 0.7	25.5 ± 0.7	19 ± 0.7	<0.001 ^{a,b,c}
Stroke volume, mL	47.9 ± 2.9	97 ± 5.1	67.3 ± 4	<0.001 ^{a,b,c}
Cardiac Output, L/min	4.33 ± 0.3	7.5 ± 0.4	6.6 ± 0.5	<0.001 ^{a,b}
Minute Distance, cm/min	1416 ± 89	1978 ± 50	1852 ± 83	<0.001 ^{a,b}
aVTI, %	71.2 ± 3	92 ± 1.8	74.8 ± 2	<0.001 ^{a,c}
LVEDV, mL	95.5 ± 4.8	147.2 ± 7.3	91.5 ± 5	<0.001 ^{a,c}
LVEF, %	50.1 ± 1.7	65.7 ± 0.4	73.2 ± 0.6	<0.001 ^{a,b,c}
E/Em	7.7 ± 0.3	7.1 ± 0.1	7.2 ± 0.1	0.129

Continuous data are presented as means ± standard error. ^a $p < 0.05$, Severe SC vs. Moderate SC; ^b $p < 0.05$, Severe SC vs. Mild SC; ^c $p < 0.05$, Moderate SC vs. Mild SC (Bonferroni's post hoc analysis). SC = septic cardiomyopathy; aLVEF = afterload-adjusted LVEF; HR = heart rate; MAP = mean arterial pressure; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; cTnI = cardiac Troponin I; BNP = B-type natriuretic peptide; SVR = systemic vascular resistance; EVLW = extravascular lung water; ELWI = extravascular lung water index; ScvO₂ = central venous oxygen saturation; CVP = central venous pressure; VTI = velocity time integral; aVTI = afterload-adjusted VTI; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVEF = left ventricular ejection fraction; E/Em = early diastolic transmitral flow velocity (E) to early diastolic mitral annular tissue velocity (Em).

ii. LVOT VTI in assessing cardiac output in septic shock.

There was a significant correlation between SV measured by echocardiography and PiCCO ($r = 0.995$, $p < 0.001$), as well as between ultrasound-derived and PiCCO-derived CO ($r = 0.993$, $p < 0.001$). The diagnostic performance of LVOT VTI in predicting PiCCO-derived SV and CO was assessed by performing Bland-Altman plots (Figure 3A,B, respectively). Interestingly, echocardiographic SV significantly overestimated the corresponding hemodynamic measurements at low cardiac output states and underestimated them at high-output septic shock states ($p = 0.025$), while echocardiographic CO depicted borderline significant value ($p = 0.057$).

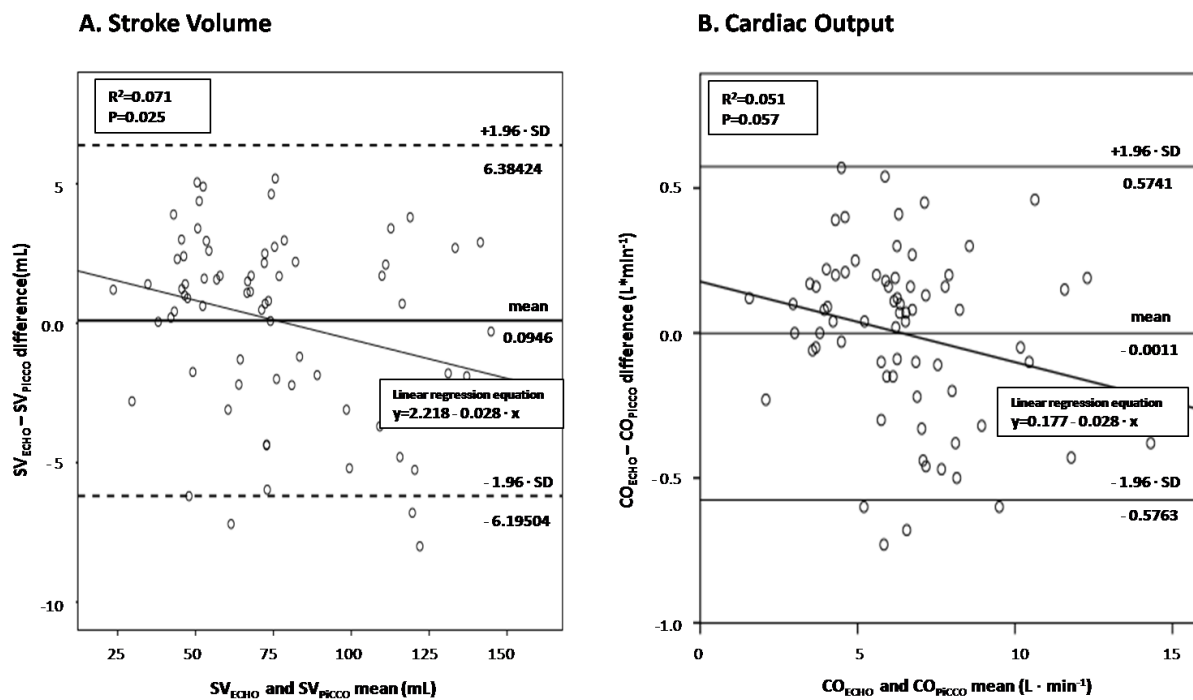


Figure 3. Bland and Altman plot between echocardiography-derived and PiCCO-derived SV (panel (A))/CO (panel (B)) in septic shock.

Figure 3. Visual inspection suggests that the echocardiographic measurements are increasingly underestimating the PiCCO-derived ones with increasing magnitude of SV (panel A) and CO (panel B) Linear regression analyses quantifying the decrease of echocardiographic minus hemodynamic differences as cardiac output increases showed significant and borderline significant proportional bias for SV and CO measurements (slopes of -0.028 in both regression lines; $p = 0.025$ and $p = 0.057$), respectively. SV = stroke volume; CO = cardiac output.

iii. Kinetics of LVEF and VTI in SC subgroups.

Figure 4A,B illustrate the LVEF and VTI kinetics over time in each group of SC, respectively. LVEF decreased significantly in mild and moderate SC, while increased significantly over time in severe SC ($p \leq 0.011$; Bonferroni post-hoc analysis). Similarly, VTI showed a significant decrease over time in mild SC and an increase over time in severe SC ($p \leq 0.038$).

Figure 4. Bars and vertical lines indicate mean values and standard errors, respectively. Kinetics in each subgroup is indicated by the corresponding mean regression line for mild (white line), moderate (gray line) and severe SC (black line). LVEF = left ventricular ejection fraction; VTI = velocity-time integral; SE = standard error; SC = septic cardiomyopathy; Intercept of the regression line = the LVEF or VTI value where the regression line crosses the y-axis at the theoretical day = 0; Slope of the regression line = the rate at which LVEF or VTI values change between two-consequent follow-up examinations.

iv. Conventional echocardiography in assessing severe SC and abnormal SVR.

Figure 5. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis assessing the performance of LVEF, VTI and minute distance in predicting underlying severe SC in our 14 patients with septic shock. LVEF = left ventricular ejection fraction; VTI = velocity-time integral; SC = septic cardiomyopathy.

LVEF was the best echocardiographic marker in diagnosing severe SC (Figure 5).

In contrast, ROC-curves of Figure 6A,B illustrate that LVOT VTI but not LVEF demonstrates diagnostic utility in assessing both severely depressed SVRs $< 800 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ and increased SVRs $> 1500 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, respectively.

Figure 6. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis assessing the performance of LVEF and VTI in predicting SVR < 800 dynes·s·cm⁻⁵ (panel A) or SVR > 1500 dynes·s·cm⁻⁵ (panel B), respectively, in our 14 patients with septic shock. SVR = systemic vascular resistance; LVEF = left ventricular ejection fraction; VTI = velocity-time integral.

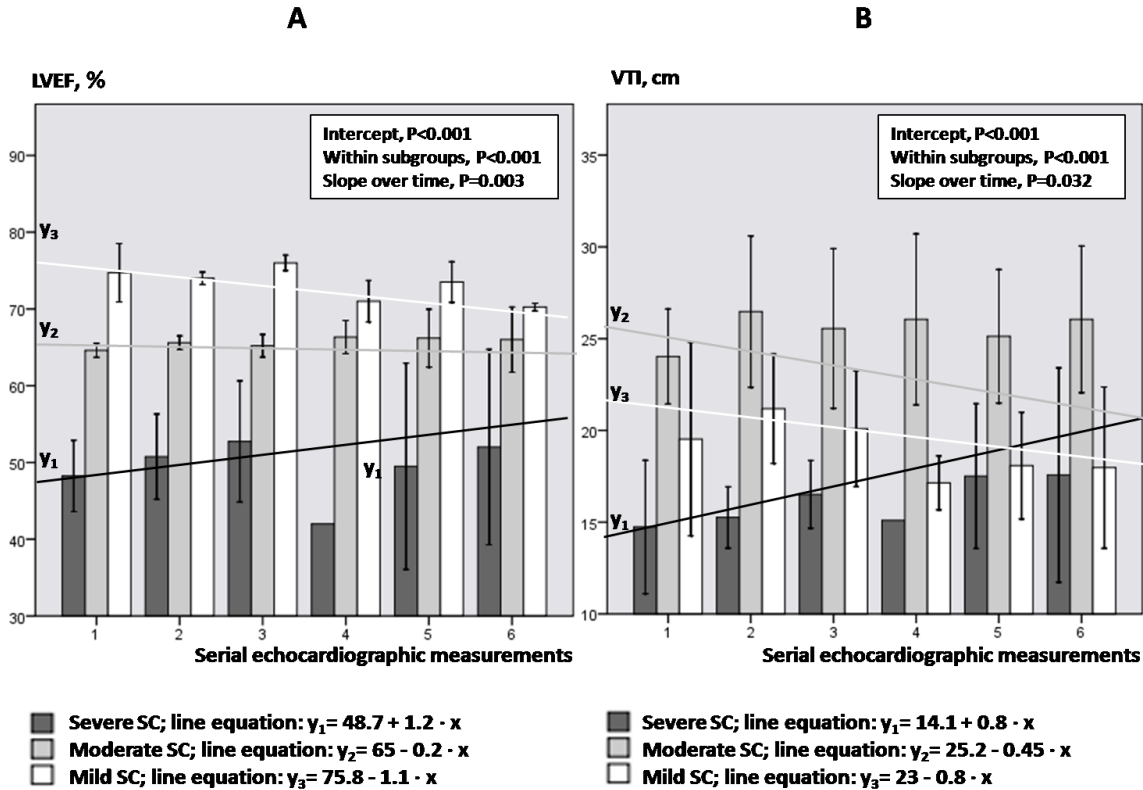
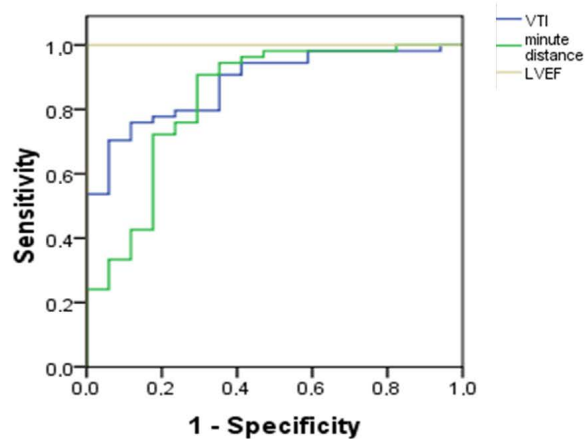


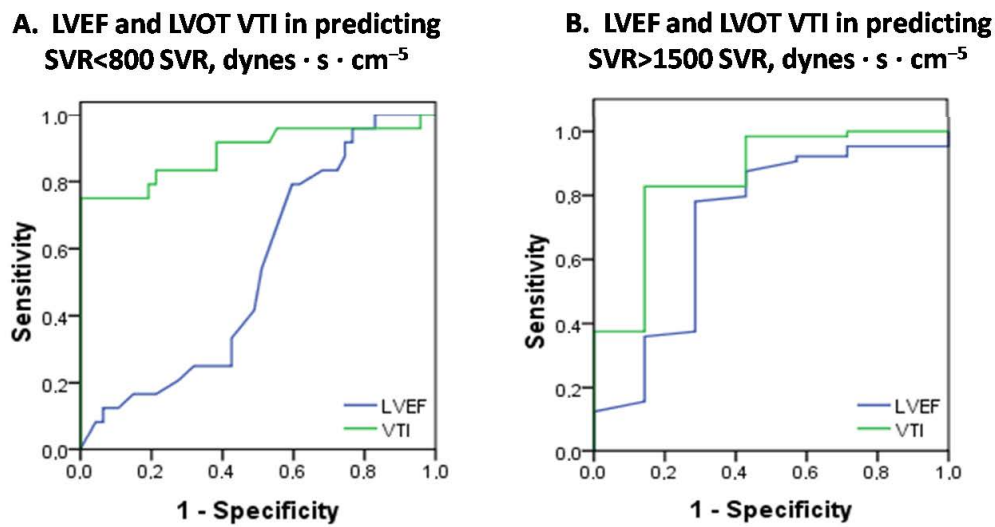
Figure 4. LVEF (panel (A)) and VTI (panel (B)) kinetics regarding the degree of SC.

LVEF, VTI and minute distance in predicting severe septic cardiomyopathy



	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Area Under the Curve	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value
LVEF, %	<61.5	100	100	1.0	0.0	0.000-1.000	<0.001
VTI, cm	<17.9	80	77	0.882	0.042	0.801-0.964	<0.001
Minute distance	<1571	91	71	0.834	0.064	0.710-0.959	<0.001

Figure 5. The diagnostic performance of echocardiography in predicting severe SC.



	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Area Under the Curve	Standard Error	95% Confidence Interval	P-value
A. LVEF and LVOT VTI in predicting SVR<800 dynes · s · cm⁻⁵							
LVEF, %	-	-	-	0.538	0.069	0.402-0.674	0.601
LVOT VTI, cm	>24.46	75	100	0.889	0.049	0.792-0.985	<0.001
B. LVEF and LVOT VTI in predicting SVR>1500 dynes · s · cm⁻⁵							
LVEF, %	<62.5	78	72	0.717	0.119	0.484-0.949	0.061
LVOT VTI, cm	<16.8	83	86	0.857	0.082	0.661-1.000	0.002

Figure 6. The diagnostic performance of echocardiography in predicting vasoplegia (SVR < 800 dynes·s·cm⁻⁵) or normal SVR (SVR > 1500 dynes·s·cm⁻⁵) in septic shock (subfigure panel (A) and (B), respectively).

4. Discussion

In the present study, we introduced the concept of “normal” or “predicted” LVEF and LVOT VTI values for given SVR, and attempted to standardize these echocardiographic parameters of LV systolic function to the corresponding LV afterload, by adjusting the measured values each time according to the “predicted” ones for given SVR. On the basis of our analysis, we classified the severity of SC and identified the common characteristics of the mild, moderate and severe SC phenotype. However, our findings may suggest that not only afterload-adjusted, but also conventional LVEF and VTI measurements can provide valuable information about underlying SC at bedside. Furthermore, our results highlight the utilities and pitfalls of LVOT VTI in evaluating and monitoring CO fluctuations, and its possible value in diagnosing severe vasoplegia in septic shock.

The present study proposes two two-dimensional diagrams (nomograms) that allow the approximate graphical computation of “reference” or “predicted” LVEF and VTI values for given SVR values in septic shock [line equations: LVEF = 86.168 – 0.011 × SVR and VTI = 41.23 × e^(-0.0005×SVR), respectively] (Figures 1 and 2). To our knowledge, this is unique in the literature until now. In this respect, both the severity of SC and circulatory failure can be estimated, by comparing the measured LVEF and VTI values, respectively, to the predicted ones (as the latter are assessed from our study). The conceptualization of afterload-adjusted LVEF (aLVEF) index as a surrogate of cardiac impairment, and afterload-adjusted VTI (aVTI) index as a marker of the capacity of the heart to meet peripheral demands constitute novel indices set and investigated in our study. Interestingly, depressed aVTI values were significantly correlated with LV diastolic dysfunction (increased E/Em) but not LVEF or aLVEF, possibly indicating that pump insufficiency to keep up with peripheral demands may be associated with LV diastolic but not systolic dysfunction. However, the diagnostic performance of these indices remains to be tested in larger scale studies in the future.

In the present investigation we also found that echocardiographic SV and CO measurements correlate very well with the corresponding PiCCO-derived ones. However, our echocardiographic measurements tended to overestimate the PiCCO-derived values in low cardiac output states and underestimate them in hyperdynamic (high cardiac output) states (Figure 3A,B). The clinical value of this novel information proposed herein should be also examined in the future.

Our limited data may also suggest that echocardiography can play a pivotal role towards a better comprehension of the SC phenotype (Table 3). Mild SC (defined as aLVEF $\geq 90\%$ in our study) is characterized by increased heart rate, normal/supra-normal LVEF, normal VTI values [30] and CO, and relatively normal SVR values, possibly suggesting that the primary pathogenic mechanisms of the shock are rather non-cardiac in origin. Moderate SC ($80\% \leq \text{aLVEF} < 90\%$) is characterized by a significant reduction in mean arterial pressure (MAP) and systemic SVRs (shock principally circulatory in origin), yet normal LVEF (although lower than that observed in mild SC). Left ventricle also dilates (increased LVEDV) [31] and concomitantly VTI, SV, minute distance and CO are also markedly increased (possibly suggesting Frank-Starling adaptations). Although our small sample size precludes safe conclusions about mortality, the favorable outcome of our moderate SC patients, may indicate a possible “protective effect” of LV dilatation, as previously underlined [12,32]. Finally, severe SC (aLVEF $< 80\%$) is characterized not only by dramatically decreased LVEF (as expected), but also by markedly reduced LVEDV, VTI, SV, minute distance and CO compared to moderate SC. MAP is further declined, while SVR is significantly elevated compared to moderate SC, possibly indicating a type of cardiogenic rather than circulatory shock [33]. Cardiac troponin and SOFA scores were significantly increased in severe SC, indicating multi-organ dysfunction including structural myocardial injury, as previously proposed [34]. Indexed to body weight EVLW (ELWI) but not E/Em echocardiographic values were found elevated in severe SC, indicating a type of inflammatory rather than hydrostatic pulmonary edema in the “cardiogenic” subset of septic shock. Finally, B-type natriuretic peptide (BNP) values were not elevated in severe SC in our cohort, in line with our previous work suggesting that heart is not the primary source of BNP in sepsis [35].

The key-message of our report is that simple echocardiographic measurements easily assessed at bedside constitute an efficient non-invasive tool to estimate SC state and the degree of peripheral vascular collapse (Table 3). Hence, hyperdynamic LVEF but nearly normal VTI may reflect mild SC (SVRs are also approximately normal), large-sized normal left ventricles (increased LVEDV, yet normal LVEF) with increased VTI may suggest moderate SC (severe vasoplegia and depressed SVRs are likely to characterize this stage), while both depressed LVEF and VTI values should rise the suspicion of severe SC (SVRs are elevated at this stage, similarly to cardiogenic shock) and possibly positive fluid balance (as increased ELWI was found in our severe SC patients). Of course, as it was anticipated, depressed (non-afterload -adjusted) LVEFs demonstrate excellent accuracy in identifying severe SC (Figure 5). In this respect, our study provides novel insights about the role of echocardiography in the assessment of SC and septic shock.

Until now it was believed that hyperdynamic LVEF may suggest severe peripheral vasoplegia [6]. However, our results indicate that LVEF failed to detect severely depressed SVRs in septic shock. Instead, LVOT VTI demonstrated significant diagnostic performance in identifying either depressed or elevated SVR in our series. In this respect, severe vasoplegia in septic shock should be suspected by increased VTI > 24.46 cm rather than hyperdynamic LVEF values (Figure 6A,B). This may also highlight the value of VTI as a simple echocardiographic marker in early decision making (i.e., low or high VTI values may possibly indicate treatment with inotropes or vasopressors, respectively). In addition, our study provides evidence that LVEF and VTI kinetics over time provide additional information about the severity of underlying SC and the response to therapeutic interventions (Figure 4).

Our study has several limitations. First and foremost, the small sample size and the additional stratification of our patients into subgroups may have weakened the power

of the study and the interpretation of the results. One could consider the study as a case series rather than an observational study. We accept this skepticism. However, our sample was selected by performing prospective power calculation on the basis of previously reported data [21,22] about the role of echocardiography timing in assessing the prevalence of SC. In addition, multiple echocardiographic examinations were performed in each patient within a 3-day period, which may have further strengthened our observations. Furthermore, the strict inclusion criteria we used led to a quite homogenous non-cardiac population, by which a smaller sample size could reach a significant level of precision [36]. Second, different isolates may have different impact on the type/severity of SC and/or vasoplegia; however, the small sample size and the multiple pathogens isolated in some patients made it difficult to draw relevant conclusions. Third, LVOT VTI is influenced by several parameters (i.e., anemia, heart rate etc.) [37] that have not been valued in the study. Whether our findings are widely applicable in septic shock is largely unknown. Nevertheless, larger-scale studies are needed to validate our results in the future.

5. Conclusions

In conclusion, our study highlights the importance of utilizing standardized to afterload LVEF values (corrected for given SVR) rather than simple LVEF measurements in assessing the degree of myocardial dysfunction in septic shock. Afterload-adjusted VTI values (corrected for given SVR) are also important towards a better comprehension of the detrimental pathways in sepsis. Finally, our data provide evidence that even the combination of conventional (non-afterload-standardized) LVEF and VTI measurements offer valuable insights for the specification of septic shock phenotype and the existence of underlying SC or vasoplegia, while the VTI represents a reliable marker for cardiac output monitoring.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jpm12111786/s1>. Supplemental file S1. Additional details on methodology used. Supplemental Table S1. A correlation matrix illustrating correlation coefficients between echocardiographic and hemodynamic variables examined in our study.

Author Contributions: J.P., D.M. and E.Z. made a substantial contribution to the concept and design of the work; K.S., J.P., E.Z., D.K., V.T. and G.E.Z. participated in the acquisition, analysis and interpretation of data; J.P., K.S. and D.K. drafted the manuscript; V.T., G.E.Z., D.M. and E.Z. critically revised the manuscript for important intellectual content. Each author participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Internal Review Board and Ethics Committee of the University of Thessaly (ID: 23753; 19 April 2018). Patients' next of kin provided informed consent for all participants.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Vieillard-Baron, A.; Millington, S.J.; Sanfilippo, F.; Chew, M.; Diaz-Gomez, J.; McLean, A.; Pinsky, M.R.; Pulido, J.; Mayo, P.; Fletcher, N. A decade of progress in critical care echocardiography: A narrative review. *Intensive Care Med.* **2019**, *45*, 770–788. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Noritomi, D.T.; Vieira, M.L.C.; Mohovic, T.; Bastos, J.F.; Cordioli, R.L.; Akamine, N.; Fischer, C.H. Echocardiography for Hemodynamic Evaluation in the Intensive Care Unit. *Shock* **2010**, *34*, 59–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Oh, J.K. Echocardiography as a Noninvasive Swan-Ganz Catheter. *Circulation* **2005**, *111*, 3192–3194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Burgdorff, A.-M.; Bucher, M.; Schumann, J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: Pathways and mechanisms. *J. Int. Med. Res.* **2018**, *46*, 1303–1310. [[CrossRef](#)]
5. Hunter, J.D.; Doddi, M. Sepsis and the heart. *Br. J. Anaesth.* **2010**, *104*, 3–11. [[CrossRef](#)]
6. Vieillard-Baron, A. Septic cardiomyopathy. *Ann. Intensive Care* **2011**, *1*, 6. [[CrossRef](#)]
7. Ciampi, Q.; Villari, B. Role of echocardiography in diagnosis and risk stratification in heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovasc. Ultrasound* **2007**, *5*, 34. [[CrossRef](#)]
8. Tan, C.; Rubenson, D.; Srivastava, A.; Mohan, R.; Smith, M.R.; Billick, K.; Bardarian, S.; Heywood, J.T. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovasc. Ultrasound* **2017**, *15*, 18. [[CrossRef](#)]
9. Monnet, X.; Teboul, J.-L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: Recent advances. *Crit. Care* **2013**, *17*, 217. [[CrossRef](#)]
10. Maizel, J.; Airapetian, N.; Lorne, E.; Tribouilloy, C.; Massy, Z.; Slama, M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med.* **2007**, *33*, 1133–1138. [[CrossRef](#)]
11. Lamia, B.; Ochagavia, A.; Monnet, X.; Chemla, D.; Richard, C.; Teboul, J.-L. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* **2007**, *33*, 1125–1132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Parker, M.M.; Shelhamer, J.H.; Bacharach, S.L.; Green, M.V.; Natanson, C.; Frederick, T.M.; Damske, B.A.; Parrillo, J.E. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Ann. Intern. Med.* **1984**, *100*, 483–490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Santos, T.; Schweller, M.; Gontijo-Coutinho, C.; Franci, D.; Nocera, P.; Guerra-Grangeia, T.; Matos-Souza, J.; Carvalho-Filho, M. Sepsis survivors present with higher values of cardiac index and velocity time integral in the emergency department. *Crit. Care* **2015**, *19*, P137. [[CrossRef](#)]
14. L'Heureux, M.; Sternberg, M.; Brath, L.; Turlington, J.; Kashiouris, M.G. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: A Comprehensive Review. *Curr. Cardiol. Rep.* **2020**, *22*, 35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Boissier, F.; Razazi, K.; Seemann, A.; Bedet, A.; Thille, A.W.; De Prost, N.; Lim, P.; Brun-Buisson, C.; Dessap, A.M. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: The role of loading conditions. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 633–642. [[CrossRef](#)]
16. Repessé, X.; Charron, C.; Vieillard-Baron, A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit. Care* **2013**, *17*, 164. [[CrossRef](#)]
17. Bergenzaun, L.; Gudmundsson, P.; Öhlin, H.; Düring, J.; Ersson, A.; Ihrman, L.; Willenheimer, R.; Chew, M.S. Assessing left ventricular systolic function in shock: Evaluation of echocardiographic parameters in intensive care. *Crit. Care* **2011**, *15*, R200. [[CrossRef](#)]
18. Dellinger, R.P.; Levy, M.M.; Rhodes, A.; Annane, D.; Gerlach, H.; Opal, S.M.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Douglas, I.S.; Jaeschke, R.; et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* **2013**, *41*, 580–637. [[CrossRef](#)]
19. Moreno, R.; Vincent, J.-L.; Matos, R.T.; Mendonça, A.; Cantraine, F.; Thijs, L.; Takala, J.; Sprung, C.; Antonelli, M.; Bruining, H.; et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* **1999**, *25*, 686–696. [[CrossRef](#)]
20. Horan, T.C.; Andrus, M.; Dudeck, M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control* **2008**, *36*, 309–332. [[CrossRef](#)]
21. Vieillard-Baron, A.; Caille, V.; Charron, C.; Belliard, G.; Page, B.; Jardin, F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, 1701–1706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Beesley, S.J.; Weber, G.; Sarge, T.; Nikravan, S.; Grissom, C.K.; Lanspa, M.J.; Shahul, S.; Brown, S.M. Septic Cardiomyopathy. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 625–634. [[CrossRef](#)]
23. Baumgartner, H.; Hung, J.; Bermejo, J.; Chambers, J.B.; Evangelista, A.; Griffin, B.P.; Iung, B.; Otto, C.M.; Pellikka, P.A.; Quiñones, M. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2009**, *22*, 442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Blanco, P. Rationale for using the velocity–time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J.* **2020**, *12*, 21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Shiran, A.; Adawi, S.; Ganaeem, M.; Asmer, E. Accuracy and reproducibility of left ventricular outflow tract diameter measurement using transthoracic when compared with transesophageal echocardiography in systole and diastole. *Eur. J. Echocardiogr.* **2008**, *10*, 319–324. [[CrossRef](#)]
26. Schiller, N.B.; Shah, P.M.; Crawford, M.; DeMaria, A.; Devereux, R.; Feigenbaum, H.; Gutgesell, H.; Reichek, N.; Sahn, D.; Schnittger, I.; et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echo-cardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **1989**, *2*, 358–367. [[CrossRef](#)]
27. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F.; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur. J. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 277–314. [[CrossRef](#)]
28. Pulsion Medical Systems, PiCCO2 Technical Datasheet, © PULSION EN 03/2013 March 2013 Art. No.: PC856EN_R11.

29. Renner, L.E.; Morton, M.J.; Sakuma, G.Y. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit. Care Med.* **1993**, *21*, 586–597. [[CrossRef](#)]
30. Goldman, J.H.; Schiller, N.B.; Lim, D.C.; Redberg, R.F.; Foster, E. Usefulness of stroke distance by echocardiography as a surrogate marker of cardiac output that is independent of gender and size in a normal population. *Am. J. Cardiol.* **2001**, *87*, 499–502. [[CrossRef](#)]
31. Bouhemad, B.; Nicolas-Robin, A.; Arbelot, C.; Arthaud, M.; Féger, F.; Rouby, J.-J. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit. Care Med.* **2009**, *37*, 441–447. [[CrossRef](#)]
32. Huang, S.J.; Nalos, M.; McLean, A.S. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit. Care* **2013**, *17*, R96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Jardin, F.; Brun-Ney, D.; Auvert, B.; Beauchet, A.; Bourdarias, J.P. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* **1990**, *18*, 1055–1060. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Ehrman, R.R.; Sullivan, A.N.; Favot, M.J.; Sherwin, R.L.; Reynolds, C.; Abidov, A.; Levy, P.D. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: A review of the literature. *Crit. Care* **2018**, *22*, 112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Papanikolaou, J.; Makris, D.; Mpaka, M.; Palli, E.; Zygoulis, P.; Zakyntinos, E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit. Care* **2014**, *18*, R94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Israel, G.D. Determining Sample Size. University of Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agriculture Sciences, EDIS, Florida, FL, USA, 1992.
37. Via, G.; Price, S.; Storti, E. Echocardiography in the sepsis syndromes. *Crit. Ultrasound J.* **2011**, *3*, 71–85. [[CrossRef](#)]