Continuing Medical Education

Sidération et hibernation myocardique : mise à jour pour l'anesthésiste-réanimateur

Stunned and hibernating myocardium : an update for the anaesthetists

V. Piriou MD,*
J.J. Lehot MD PhD,*
J.F. Obadia MD PhD,†
C. Terrenoire MSC,‡
M. Janier MD PhD§

La sidération myocardique et l'hibernation myocardique sont deux états d'hypocontractilité secondaires à une altération de l'équilibre entre perfusion, métabolisme et fonction contractile (ischémie). Dans leur forme pure, le myocarde sidéré et le myocarde hibernant sont complètement dépourvus de toute nécrose cellulaire. En ce qui concerne la sidération, l'ischémie est généralement sévère mais de durée brève et la dysfonction ventriculaire gauche persiste après revascularisation d'autant plus longtemps que l'ischémie a été sévère. Cet état peut être rencontré après circulation extra-corporelle en chirurgie cardiaque: il faut alors savoir attendre la récupération myocardique *ad integrum* en utilisant des agents inotropes positifs et éventuellement l'assistance circulatoire durant plusieurs jours.

En ce qui concerne l'hibernation, les choses demeurent un peu plus compliquées. La description initiale de Rahimtoola évoquait l'existence d'une hypoperfusion myocardique au repos, chronique, insuffisante pour engendrer une nécrose. Le myocarde soumis alors à cette hypoperfusion, diminuerait sa fonction contractile pour atteindre un équilibre stable entre la perfusion, le métabolisme et la fonction contractile. L'hypocontractilité pourrait persister plusieurs semaines ou plusieurs mois après revascularisation. Il s'agirait d'un état d'adaptation à une diminution chronique de la perfusion. Cependant aucun modèle animal n'a pu reproduire cet état, et un concept nouveau de myocarde chroniquement sidéré pourrait expliquer une grande partie des observations rattachées au myocarde hibernant. Dans ce cadre peuvent s'inscrire certaines cardiomyopathies ischémiques qui bénéficient prioritairement d'une revascularisation myocardique chirurgicale ou par angioplastie permettant d'obtenir une restitution de la fonction ventriculaire. Les études utilisant l'imagerie fonctionnelle, que ce soit en tomographie d'émission de positons ou d'émission de photons simples, en échocardiographie et en Imagerie par Résonance Magnétique, apportent à l'heure actuelle une information de plus en plus précise.

Service d'anesthésie-réanimation et équipe d'accueil 1896,* et Service de chirurgie cardio-vasculaire,† Hôpital Cardio-vasculaire et Pneumologique Louis Pradel, 28 Avenue Doyen Lépine, 69 500 Lyon Bron France, Laboratoire de physiologie des éléments excitables,‡ Bat 401 B 1er étage, UCBL Lyon 1. 43 Bd 11 Nov 1918. 69622 Villeurbanne, France et CREATIS, CERMES Université Claude Bernard Lyon1,§ 8 Avenue Rockefeller, 69003 Lyon France.

Adresser la correspondance: Dr. Vincent Piriou, Service d'anesthésie réanimation, B16 Hôpital Cardio vasculaire Louis Pradel, 28 Avenue Doyen Lépine; 69 500 Lyon Bron, France. Phone: 33-4-72-11-89-33; Fax: 33-4-72-35-73-14; E-mail: piriou@cismsun.univ-lyon1.fr

Accepted for publication 29 July 1998.

Purpose:

Stunned and hibernating myocardium are both responsible for hypocontractility secondary to an ischaemic event. No cellular necrosis occurs in pure stunned or hibernating myocardium. In case of myocardial stunning, ischaemia is usually severe but of short duration, followed by persisting hypocontractility after revascularization proportional to the severity of the ischaemia. Stunned myocardium can be observed after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery, myocardial recovery *ad integrum* should be allowed by use of positive inotropic agents and possibly mechanical circulatory assistance for several days.

Rahimtoola described myocardial hibernation as a chronic hypoperfusion insufficient to produce a necrosis. This hypoperfusion leads to an adaptive steady state characterised by a reduced contractile function (perfusion, metabolism and contractile function matching). After reperfusion, hypocontractility can remain during weeks or months before reversing itself. However, no animal model of chronic hibernation is yet available. The new concept of "chronic stunning" may explain long term hibernating observations. Some patients with ischaemic cardiomyopathy can benefit from surgical revascularization or PTCA. Positron emission tomography, single photon emission tomography, dobutamine echocardiography allow differentiation between hibernating myocardium and scar tissue after myocardial infarction and help to select patients who would benefit most from revascularization.

Préambule

Les buts de cette revue de la littérature¹ sont de réaliser une mise au point sur la physiopathologie, le diagnostic et le traitement du myocarde sidéré ou hibernant, en accentuant les points qui concernent l'anesthésiste réanimateur. Il s'agit d'un état rencontré très fréquemment en clinique et qui suscite toujours de nombreux travaux de recherche expérimentale et clinique. La littérature est actuellement très abondante et il n'y a pas une semaine sans qu'il ne paraisse un ou plusieurs articles sur ce sujet. Nous avons utilisé le moteur de recherche bibliographique "Medline" au cours des cinq dernières années. La recherche bibliographique ne saurait être exhaustive, le terme "*hibernating*" adapté au myocarde hibernant ne faisant pas encore partie des mots clefs de l'*index biomedicus* et le terme "*myocardial stunning*" n'apparaissant qu'au début des années 1990. Cette revue de la littérature repose donc sur une analyse subjective, fruit de l'expérience clinique et expérimentale acquise par les auteurs. Nous avons privilégié les études prospectives

qui semblaient offrir une bonne qualité méthodologique et nous avons, dans certains cas, été amenés à citer des éditoriaux particulièrement pertinents ou des articles de revue générale qui regroupaient les résultats d'études originales.

1 Introduction

Le myocarde est un organe qui requiert un apport énergétique important pour assurer sa fonction contractile. Les réserves énergétiques du myocarde étant faibles, il est donc dépendant des apports sanguins. Son fonctionnement normal correspond à un équilibre entre perfusion, métabolisme énergétique et fonction contractile. Outre l'ischémie, il existe des situations où cet état d'équilibre semble être perturbé. Les deux plus fréquemment retrouvées en clinique cardiologique et en pratique d'anesthésie-réanimation sont la sidération ("*stunning*") et l'hibernation ("*hibernating*"). Les deux, conséquence d'un ou plusieurs épisodes ischémiques, se révèlent cliniquement par une altération de la fonction contractile qui est potentiellement réversible. La durée et le degré de cette ischémie initiale vont déterminer les caractéristiques de la sidération et de l'hibernation. Schématiquement, les notions largement répandues veulent que l'épisode d'ischémie soit bref dans le cadre de la sidération. Lors de l'hibernation, l'épisode ischémique serait modéré et permettrait une adaptation avec retour vers un nouvel équilibre où la fonction contractile est altérée. Les principales caractéristiques de ces états sont résumées dans le Tableau I et la Figure 1.

Les anesthésistes-réanimateurs travaillant en milieu cardio-vasculaire sont fréquemment confrontés à des patients présentant des dysfonctions ventriculaires temporaires après revascularisation d'un infarctus (fibrinolyse, angioplastie, pontage coronaire), après un état d'angor instable ou au décours du clampage aortique sous circulation extra-corporelle (CEC). D'autre part, ils doivent être en mesure d'évaluer le potentiel de récupération fonctionnelle d'une zone akinétique afin de mieux planifier la conduite anesthésique et la réanimation post-opératoire. Il nous a donc paru important de reprendre les définitions des nouveaux concepts pouvant expliquer les dysfonctions ventriculaires réversibles en insistant sur les perspectives d'intérêt dans le domaine de l'anesthésie-réanimation.

2 Sidération myocardique**2.1. Définition**

La sidération myocardique se définit par une dépression transitoire et totalement réversible de la fonction

TABLEAU I Comparaison de la sidération et de l'hibernation myocardiques

Paramètre	Sidération	Hibernation
Fonction myocardique	↓	↓
Débit sanguin coronaire	Normal ou ↑	↓ au repos (short term) ou = au repos (modèle de sidération chronique)
Réserve inotropique	+	±
Métabolisme énergétique du myocarde	± normal	↑ captation du glucose
Mécanisme	- radicaux libres - surcharge calcique - diminution de la sensibilité au calcium	Inconnu (Adaptation à l'hypoperfusion ou conséquence de la sidération chronique selon le modèle)
Durée pour la récupération fonctionnelle	heures, jours	jours, mois
Traitement	inotropes, vasodilatateurs, anti-oxydant, agents augmentant la sensibilité au calcium, assistance circulatoire mécanique	Revascularisation
Evolution	Récupération spontanée	Récupération possible si revascularisation

TABLEAU II Valeurs prédictives des différents examens pour diagnostiquer l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche après revascularisation⁵⁸

	VPP (%)	VPN (%)
TEP	82	83
SEPS	69	89
Echocardiographie avec épreuve à la dobutamine	83	81

VPP = Valeur prédictive positive, VPN = Valeur prédictive négative, TEP = Tomographie par émission de positons. SEPS = Scintigraphie par émission de photons simples (Scintigraphie au thallium)

contractile d'une région revascularisée après un épisode ischémique de durée suffisamment brève pour ne pas entraîner de nécrose cellulaire.²

Cependant en pratique clinique ces formes pures sont rares, il s'agit généralement de formes mixtes où une certaine proportion de nécrose cellulaire est retrouvée.

2.2. Modèle expérimental

En 1975, Heyndrickx *et al.*³ ont décrit l'altération transitoire de la fonction segmentaire suite à la réalisation d'une ischémie brève sans nécrose cellulaire. Alors que l'ischémie myocardique n'avait duré que 5 minutes, il s'en est suivi une altération fonctionnelle de plusieurs heures. Il s'agit d'une dysfonction régionale avec restauration d'un flux coronaire proche de la normale. La durée maximale de l'occlusion coronaire est variable selon les espèces. Par exemple, une ischémie supérieure à 15 min peut entraîner une nécrose chez le chien alors que 10 minutes seulement sont requises chez le porc *in vivo*.⁴ De plus, chez une

espèce donnée, la durée de la sidération est proportionnelle à la durée de l'ischémie qui la précède. Généralement, la sidération dure de quelques heures à plusieurs jours avant le retour à la normale de la fonction myocardique. Cette altération fonctionnelle est spontanément réversible avec le temps, mais la stimulation adrénergique permet d'améliorer sensiblement la fonction contractile tant que la stimulation est maintenue. Il existe donc une réserve fonctionnelle.⁵

2.3. Physiopathologie

Les diverses hypothèses physiopathologiques semblent converger actuellement vers une altération du couplage excitation-contraction en rapport avec une altération de la sensibilité au Ca²⁺ des myofibrilles.^{6,7,8} Les radicaux libres formés en excès au moment de la reperfusion et la surcharge calcique ont été impliqués dans la genèse de ce phénomène.

L'hypothèse énergétique a été rapidement éliminée. Si le métabolisme énergétique myocardique est généralement considéré comme normal ou augmenté,⁹ il est possible qu'il soit aussi diminué dans certains cas. Lors de la sidération, il existe une dissociation entre fonction myocardique et taux d'ATP tissulaire. En effet, après 15 min d'ischémie chez le chien, la fonction myocardique évaluée plusieurs jours plus tard est normalisée alors que les taux tissulaires d'ATP restent bas.¹⁰ La présence d'une réserve fonctionnelle aux inotropes montre que la production d'ATP n'est pas un facteur limitant de la fonction myocardique.¹¹ D'autre part, on a montré sur un modèle de sidération myocardique post-ischémique *in vitro* qu'une perfusion d'adénosine, précurseur de l'ATP, augmentait les taux d'ATP intratissulaire sans modifier la fonction myocardique.¹² La

Figure 1 Le myocarde hibernant (hypothèse de Rahimtoola) et la sidération myocardique (stunning)

FIGURE 1 Illustration schématique de la fonction segmentaire en cas de myocarde sidéré et hibernant. Le myocarde sidéré (trait pointillé) correspond à une diminution transitoire réversible de la fonction contractile suite à une ischémie brève insuffisante pour créer un infarctus. Le myocarde hibernant (hypothèse de Rahimtoola) (trait plein) présente une diminution de la fonction contractile secondaire à une hypoperfusion chronique, cette dysfonction est réversible lors de la revascularisation. La revascularisation restaure progressivement la fonction myocardique en passant par un état transitoire de sidération myocardique post-ischémique.

sidération myocardique n'est donc pas liée à un déficit en ATP, c'est le *turn over* de l'ATP qui est important, c'est-à-dire la capacité mitochondriale à produire de l'ATP. L'intégrité énergétique du myocarde sidéré a été récemment confirmée chez l'homme.¹³

La sidération myocardique affecte à la fois la fonction systolique et la fonction diastolique. Lors de la reperfusion, après 20 min d'ischémie globale sur des cœurs isolés de lapins, on observe une altération de la fonction systolique associée à une altération de la fonction diastolique caractérisée par un trouble de relaxation (allongement de la constante de relaxation isovolumétrique) et par une anomalie de compliance (augmentation de la constante de rigidité).¹⁴ Après angioplastie, on a montré que la restauration de la fonction diastolique était retardée par rapport à la récupération de la fonction systolique.¹⁵ Sur le plan énergétique, la fonction est diminuée, mais la consommation d'oxygène reste normale, ce qui traduit une anomalie de l'utilisation énergétique.¹⁴

2.4. Circonstances cliniques

La sidération myocardique survient habituellement après survenue d'un épisode ischémique contrôlé ou non. L'atteinte de la fonction myocardique dépendra de la sévérité de l'ischémie et donc du degré de protection apporté au myocarde.

Typiquement, la sidération myocardique s'observe dans les suites d'un déclampage aortique lors d'une

Figure 2 : Effets de l'isoflurane et du nicorandil sur la fonction myocardique post-ischémique

FIGURE 2 Des lapins anesthésiés ont été équipés avec un cathéter de pression intraventriculaire gauche et des cristaux piezoélectriques subendocardiques. Une occlusion coronaire a été réalisée pendant 15 min puis 120 min de reperfusion ont été allouées. La fonction myocardique a été évaluée par un indice de contractilité⁷⁰ indépendant des conditions de charge. Le *preload recruitable work area* (PRWA%) est un indice de contractilité dérivé de la loi de Starling, il prend en compte le degré d'étirement de la fibre myocardique ischémique à précharge nulle et est particulièrement bien adapté aux situations post-ischémiques. Les animaux sont répartis en quatre groupes: un groupe ne recevant que du fentanyl (F), un groupe recevant nicorandil + fentanyl (FN), un groupe recevant de l'isoflurane (I) et un groupe recevant isoflurane + nicorandil (IN). Après 15 min d'occlusion coronaire, les lapins ayant reçu du nicorandil présentent une récupération fonctionnelle supérieure aux animaux qui n'en n'ont pas reçu. L'association isoflurane + nicorandil présente un bénéfice en terme de cardioprotection par rapport au nicorandil seul. Il existe un mécanisme d'action synergique de l'isoflurane et du nicorandil qui permet une amélioration fonctionnelle de la sidération myocardique post-ischémique.³⁰ a = $P < 0.05$ comparé au groupe fentanyl, b = $P < 0.05$ comparé au groupe isoflurane, c = $P < 0.05$ comparé au groupe fentanyl+nicorandil

circulation extra-corporelle (CEC). L'ischémie froide réalisée par un liquide de cardioplégie à 4°C entraîne une diminution des demandes énergétiques et permet ainsi de préserver en partie l'équilibre entre métabolisme, perfusion et fonction myocardique lors de la CEC. Lors du déclampage aortique, on observe une sidération myocardique habituellement pure (sans nécrose). Après la CEC, la fraction d'épaississement myocardique est inchangée dans l'immédiat, mais diminue significativement dans les heures qui suivent avant une récupération complète à la 48^{ème} heure post-opératoire.¹⁶ D'autres auteurs ont montré que la baisse de contractilité était maximale à la 4^{ème} heure post-opératoire.¹⁷

Figure 3-a Métabolisme schématisé lors de la normoxie **Figure 3-b Métabolisme schématisé lors d'une ischémie modérée**

FIGURE 3 Métabolisme myocardique schématisé: En normoxie (Figure 3-a) la glycolyse est inhibée par l'ATP et le citrate provenant du cycle de Krebs qui inhibent la phosphofructokinase (PFK), les acides gras représentent ainsi le substrat préférentiel. En situation d'ischémie modérée (Figure 3-b), la PFK est déréprimée par la diminution d'ATP et de citrate. Les lactates sont éliminés dans l'effluent coronaire. Le métabolisme glucidique devient alors préférentiel.

Dans les situations d'ischémie chaude où la demande énergétique n'est pas diminuée, la sidération myocardique peut être impure avec coexistence de zones sidérées et de zones nécrotiques. De telles situations peuvent se voir en cas d'angioplastie coronaire, de reperfusion par thrombolytique dans l'infarctus aigu du myocarde ainsi qu'après tout épisode ischémique sévère (angor instable, spasme coronaire, épisode d'ischémie silencieuse, ou même exercice physique important).

2.5 Diagnostic

Le diagnostic de myocarde sidéré doit être évoqué chaque fois que le clinicien se trouve face à une situation de dysfonction myocardique aiguë survenant après revascularisation. Il est souvent difficile de différencier un myocarde sidéré d'un myocarde présentant un infarctus, d'autant plus que ces états sont fréquemment associés. Le diagnostic est généralement fait rétrospectivement. La réalisation d'exams d'imagerie fonctionnelle tels que scintigraphie monophotonique ou la tomographie d'émission de positons (TEP) est généralement impossible à réaliser du fait de la gravité des patients de réanimation. En revanche, l'échographie réalisée au lit du patient devrait devenir un examen fort intéressant. En effet, depuis les développements très récents des méthodes d'échocardiographie de contraste,¹⁸ le clinicien pourra obtenir au lit du patient une information sur la perfusion myocardique et sur la réserve contractile durant une stimulation par les catécholamines.

2.6 Thérapeutiques

Le myocarde sidéré, par définition, va évoluer spontanément vers la récupération fonctionnelle *ad integrum*. Néanmoins, la prise en charge thérapeutique peut être orientée suivant deux axes principaux : la prévention et les traitements visant à l'amélioration plus précoce de la fonction myocardique. Le myocarde sidéré est très sensible à toutes les thérapeutiques visant à améliorer les conditions de charge imposées au cœur ainsi qu'aux agents inotropes.

2.6.1 THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES

Différentes voies thérapeutiques impliquant les mécanismes physiopathologiques de la sidération myocardique ont été envisagées: sensibilisateurs des myofibrilles au calcium, antagonistes calciques, activateurs des canaux potassiques ATP-dépendants, substances anti-radicalaires, dépression en polynucléaires neutrophiles.

Les agents qui augmentent la sensibilité des myofibrilles au calcium¹⁹ possèdent un effet inotrope plus marqué sur le myocarde sidéré que sur le myocarde sain.⁸ Ils représentent probablement une voie d'avenir du traitement curatif du myocarde sidéré ; cependant, la preuve de leur efficacité et de leur innocuité chez l'homme reste à démontrer.¹⁹ Bien que les agents anti-radicalaires tels que la superoxyde dismutase, la catalase²⁰ ou la déféroxamine²¹ se sont montrés plus ou moins efficaces expérimentalement, ils se sont avérés décevants en pratique clinique humaine.²²

Des études expérimentales et cliniques ont montré que les bloqueurs calciques amélioraient la récupéra-

tion fonctionnelle post-ischémique probablement par atténuation de la surcharge calcique. Une perfusion intra-coronaire de nisoldipine au début de la phase de reperfusion améliore la dysfonction myocardique de patients soumis à une angioplastie.²³ Cependant le moment opportun de l'administration des bloqueurs calciques demeure mal défini; quoiqu'il en soit, pour être bénéfique, l'administration de bloqueurs calciques doit préserver le maintien d'une pression artérielle satisfaisante. Leur rôle dans le traitement curatif ou préventif de la sidération myocardique mérite d'être mieux défini par des études cliniques à grande échelle.

2.6.2 TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

Un des buts essentiels de la cardioplégie est de protéger le cœur de l'ischémie par diminution des demandes énergétiques. Le potassium associé au magnésium sont les ions plégiants habituellement utilisés dans des solutions à 4°C. L'utilisation de la perfusion rétrograde par le sinus coronaire associée à la classique perfusion antérograde par les ostia coronaires permet une meilleure diffusion du soluté de cardioplégie en cas de sténose coronaire ou d'hypertrophie myocardique. Certains auteurs ont proposé d'utiliser du sang froid ou chaud comme vecteur de la cardioplégie afin de permettre un apport énergétique lors du clampage aortique. Le choix d'utiliser une solution de cardioplégie chaude continue a l'avantage théorique de supprimer l'ischémie et de diminuer ainsi le risque de sidération myocardique lors de la reperfusion; ce choix reste cependant débattu.²⁴ L'inhomogénéité de distribution de la cardioplégie chaude par voie rétrograde (mauvaise perfusion du ventricule droit), la présence de sténoses coronaires, la nécessité d'arrêts intermittents de la perfusion de la cardioplégie chaude lors de la réalisation chirurgicale des anastomoses expose à un risque d'ischémie d'autant plus mal supporté que le cœur n'est pas refroidi. La cardioplégie chaude n'a pas montré de bénéfice formel par rapport à des solutions de cardioplégie froide.²⁵

Les agents anesthésiques halogénés, en particulier l'halothane, possèdent aussi un effet préventif. Des études réalisées chez le chien ont montré que l'halothane et l'isoflurane permettent une meilleure récupération fonctionnelle post-ischémique;²⁶ cependant, il semblerait que ce soit l'halothane qui possède les propriétés cardioprotectrices les plus marquées. La plupart des travaux réalisés ont étudié l'administration continue des halogénés avant, pendant et après l'ischémie. Cependant, une étude réalisée sur un modèle de lapin *in vivo* a montré que l'halothane administré juste avant la reperfusion diminuait la taille de l'infarc-

tus après 30 min d'ischémie.²⁷ Le mécanisme intime de la cardioprotection offerte par les halogénés ne semble pas lié à une diminution du travail cardiaque mais plutôt à "un effet anti-calcique" qui aboutit à une réduction de la surcharge calcique lors de la reperfusion.²⁸ D'autre part, un effet anti-radicalaire exercé par les halogénés a été décrit,²⁹ cet effet pourrait contribuer aux phénomènes de cardioprotection.

Un autre mécanisme récemment mis en cause serait l'ouverture des canaux K_{ATP} par les halogénés, notamment par l'isoflurane. Dans une étude réalisée après 15 min d'ischémie régionale sur des lapins *in vivo*, l'isoflurane n'exerce un effet que lorsqu'il est associé à un activateur des canaux K_{ATP} , le nicorandil³⁰ (Figure 2). L'ouverture des canaux K_{ATP} entraîne une hyperpolarisation de la cellule myocardique et donc un raccourcissement du potentiel d'action, ce qui diminue la quantité de calcium entrant dans une cellule. Il existe donc un effet synergique entre l'isoflurane et le nicorandil. Expérimentalement, malgré leur effet vasodilatateur, l'utilisation conjointe de ces 2 agents n'entraîne pas d'effet hémodynamique délétère en dehors d'une légère hypotension artérielle.³¹

L'effet cardioprotecteur de l'isoflurane sur la récupération fonctionnelle post-ischémique disparaît lorsque les animaux sont prétraités par un inhibiteur de l'ouverture des canaux K_{ATP} , le glibenclamide.³² Il semblerait que ce mécanisme d'ouverture des canaux K_{ATP} de la cellule myocardique par l'isoflurane passe par les récepteurs A1 de l'adénosine,³³ le canal K_{ATP} représentant alors l'effecteur final de la chaîne de transmission du signal. Une étude réalisée chez des patients coronariens sujets à une ischémie myocardique provoquée par entraînement électrosystolique a montré que 20 mg de nicorandil prescrits avant la phase d'ischémie amélioraient la fraction d'éjection de 21%.³⁴ D'autre part, de par ses propriétés cardioprotectrices, le nicorandil a pu être utilisé expérimentalement avec succès dans les liquides de cardioplégie et cet agent semble représenter une alternative prometteuse à la cardioplégie par le potassium.

Le propofol possède des propriétés cardioprotectrices démontrées expérimentalement sur un modèle de cœur isolé de rat soumis à une ischémie.³⁵ Comparé à un groupe recevant son vecteur lipidique, le propofol, qu'il soit perfusé avant l'ischémie ou lors de la phase de reperfusion, améliore le double produit pression x fréquence cardiaque ainsi que le contenu énergétique intratissulaire. Cet effet cardioprotecteur serait attribué aux propriétés antioxydantes du propofol. Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas d'études cliniques retrouvant ces résultats; des précautions doivent donc être prises avant de transposer ces effets à l'homme.

2.6.3 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

À l'heure actuelle, le traitement clinique de la sidération myocardique est essentiellement symptomatique. Il repose sur l'utilisation d'agents inotropes positifs (à l'exception de l'administration de calcium durant les premières minutes de revascularisation), l'utilisation de vasodilatateurs, ainsi que l'utilisation temporaire d'une assistance circulatoire mécanique dans les cas sévères. Après chirurgie cardiaque, l'apparition d'une sidération myocardique peut apparaître lors du déclampage aortique lorsque le clampage sous CEC a été long ou la cardioprotection insuffisante (cas des myocardes très hypertrophiés). Les patients opérés à la phase aiguë d'une ischémie myocardique présenteront fréquemment une sidération myocardique. Les patients présentant une sidération myocardique post-CEC pourront bénéficier de la perfusion péri-opératoire d'une solution contenant du glucose, de l'insuline et du potassium,³⁶ le glucose étant le substrat énergétique préférentiel du myocarde ischémique. L'échocardiographie trans-oesophagienne pourra aider à différencier une dysfonction systolique d'une dysfonction diastolique. Dans le premier cas il sera souhaitable de perfuser des inotropes bêta mimétiques plus ou moins vasodilatateurs en fonction du niveau de pression artérielle, alors que dans le second il sera plus opportun d'injecter un vasoconstricteur après remplissage adéquat et restauration d'un rythme sinusal. Malgré le fait qu'expérimentalement la stimulation adrénergique du myocarde sidéré n'entraîne pas d'altération métabolique myocardique,⁵ il ne faudra en aucun cas utiliser des posologies élevées d'inotropes qui risquent de compromettre les performances myocardiques par l'apparition d'un oedème,³⁷ d'engendrer un déséquilibre entre apport et besoin en oxygène et de compromettre les performances myocardiques. Il est alors préférable de décharger mécaniquement le myocarde en assistant le patient par la CEC et de veiller à éviter une dilatation des cavités cardiaques par une canule de décharge ventriculaire gauche. Il faudra alors envisager la mise en place d'une assistance circulatoire temporaire. Dans les cas les plus simples il s'agit d'un ballon de contreimpulsion intra-aortique; dans les cas plus sévères, il peut s'agir d'assistance uni ou bi-ventriculaire qui pourra être parfois sevrée après plusieurs mois.³⁸

3. Hibernation myocardique

3.1 Définition

Le myocarde hibernant ("*hibernating myocardium*") est une notion clinique sans réel modèle expérimental encore disponible. Ce concept a été envisagé à partir

de 1982 par Rahimtoola.³⁹ Ce chirurgien a formalisé l'idée qu'un territoire myocardique akinétique ou dyskinétique soumis à une ischémie chronique ne correspondait pas toujours à un territoire nécrosé, puisque la revascularisation transformait cette plaque akinétique en territoire contractile. La notion de viabilité résiduelle dans un territoire non contractant a été rendue populaire sous la dénomination de "myocarde hibernant" par l'éditorial de Braunwald en 1986.⁴⁰

D'un point de vue physiopathologique, le parallèle avec les animaux hibernants s'est facilement imposé, le myocarde semblant être capable d'adapter sa demande énergétique (fonction contractile) à ses apports énergétiques (perfusion myocardique). Ainsi, il existerait un mécanisme adaptatif endogène capable de modifier l'équilibre perfusion, métabolisme oxydatif et fonction contractile afin de préserver la viabilité du myocyte. Depuis cette description clinique, de nombreuses études expérimentales ont cherché à reproduire le modèle décrit cliniquement. Deux concepts différents ont ainsi vu le jour avec l'hibernation à court terme ("*short-term hibernation*"), et la sidération chronique ("*chronic stunning*").

3.2. Modèle expérimental

Il s'agit avant tout d'une description clinique car aucun modèle expérimental reprenant la définition de Rahimtoola n'a pu être développé. Cependant, un modèle animal "d'hibernation à court terme" a été décrit par plusieurs équipes. Les premiers travaux expérimentaux ont cherché à déterminer le niveau d'hypoperfusion nécessaire et suffisant pour que le myocarde passe par une phase initiale brève d'ischémie, après laquelle il adapte son équilibre fonction contractile / métabolisme lui permettant d'empêcher la survenue de lésions nécrotiques.^{40,41}

Deux niveaux de perfusion ont été distingués:

- Pour une faible réduction de perfusion, l'activité contractile diminue proportionnellement et ce sans entraîner de modifications métaboliques signifiant l'ischémie myocardique. Ce couplage perfusion-fonction correspondrait au "*garden-hose effect*" (effet du tuyau d'arrosage).

- Pour des réductions de perfusion tissulaire plus importantes (jusqu'à 25% de la perfusion de base,⁴²) l'activité contractile diminue de façon plus significative, accompagnée d'altérations métaboliques précoces disparaissant progressivement.⁴³ Ainsi, Matsuzaki *et al.*⁴⁴ ont montré qu'il était possible, chez des chiens instrumentés de façon chronique, de réduire la perfusion myocardique pour diminuer la fonction contractile segmentaire de 40% et de maintenir cet état durant

5 heures sans apparition de nécrose myocardique.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse de ce modèle ne sont pas encore clairement individualisés. Certaines études montrent que l'adénosine endogène et les canaux potassiques ne sont pas directement impliqués.⁴⁵ L'étude de ce modèle a montré qu'une stimulation catécholaminergique entraînait une augmentation de la contractilité des zones hibernantes, ce qui suggère une intégrité énergétique de ces zones. La réserve contractile par les inotropes se fait cependant aux dépens d'une aggravation du déséquilibre métabolique: sur un modèle d'hibernation à court terme, il a été montré qu'une stimulation inotrope entraînait une diminution de la créatine phosphate, une hyperproduction de lactates qui pouvait évoluer vers la nécrose.⁴⁶ Cependant, dans ces modèles, il n'a pas été montré de différenciation structurale telle que celle observée chez l'homme.

3.3. Physiopathologie

La physiopathologie du myocarde hibernant est mal connue du fait de l'imperfection des modèles animaux disponibles. Selon le modèle expérimental "d'hibernation à court terme", il s'agirait d'un état de dysfonction myocardique persistant au repos, conséquence d'une réduction du débit sanguin coronaire. La fonction myocardique peut alors être partiellement restaurée si la relation apport / demande en oxygène myocardique est favorablement influencée soit par augmentation du débit sanguin coronaire, soit par réduction de la demande en oxygène.⁴⁷ Il s'agit donc d'un état d'adaptation à une diminution de perfusion (Figure 1).

Il existe une réduction parallèle du débit sanguin coronaire, du métabolisme myocardique et de la fonction contractile. On observe donc un mécanisme endogène adaptatif de protection contre l'ischémie chronique. L'utilisation d'un agent inotrope positif tel que la dobutamine augmente le travail myocardique et accroît ainsi la production de lactate par le myocarde hibernant. Ces tests à la dobutamine (échographie de *stress*) représentent un moyen de différencier les zones hibernantes des zones fibreuses cicatricielles dans les territoires akinétiques; cependant ces tests sont inutilisables dans le modèle d'hibernation à court terme qu'ils peuvent déséquilibrer.

C'est à partir d'une étude utilisant la TEP, réalisée chez l'Homme, que Vanoverschelde *et al.* ont proposé le concept de myocarde chroniquement sidéré, "*chronic stunning*".^{48,49} Ils ont mesuré la perfusion myocardique de repos et la réserve coronaire chez des patients présentant une occlusion de l'artère interventriculaire antérieure, sans antécédent clinique ou élec-

trocardiographique d'infarctus. Deux groupes ont été distingués:

- Un groupe à fonction segmentaire conservée: la perfusion de repos et la réserve coronaire étaient dans les limites de la normale.
- Un groupe à fonction segmentaire altérée: la réserve coronaire était sévèrement altérée alors que la perfusion de repos était très légèrement abaissée.

Cette constatation remettait en cause la nécessité d'une hypoperfusion pour obtenir une altération chronique de la fonction contractile.

Ce sont les travaux de Shen *et al.*⁵⁰ qui ont apporté la preuve de l'existence de la sidération chronique, en montrant qu'une série d'épisodes ischémiques par augmentation de la demande aboutissait à une altération chronique de la fonction contractile. Dans ce cas, l'altération contractile ne correspond plus à un phénomène d'adaptation active par rapport à une diminution de la perfusion mais à un phénomène passif, conséquence des dommages créés par l'ischémie.

Dans l'hypothèse de la sidération chronique,^{48,51} le flux sanguin de repos pourrait donc être normal dans les régions hibernantes, mais la réserve de perfusion myocardique serait abaissée dans ces mêmes régions.

Ces zones myocardiques seraient ainsi soumises à des séquences d'ischémie itératives précédant chaque fois une phase de sidération chronique. La réduction du flux sanguin myocardique observée dans les zones hypocontractiles pourrait ainsi permettre d'augmenter la réserve de perfusion coronaire de ces zones; cette hypoperfusion pourrait ainsi être secondaire à l'altération de la fonction myocardique.⁵² Dans son éditorial de 1982, Braunwald² avait déjà émis l'hypothèse de l'existence d'un état de sidération chronique en faisant allusion à l'existence d'une réserve inotropique fonctionnelle altérée chez des patients présentant une myocardiopathie ischémique et à la réversibilité de la dysfonction contractile après revascularisation coronarienne.

En microscopie électronique, on note une différenciation des structures: raréfaction des myofibrilles, mitochondries arrondies, accumulation des granules de glycogène, disparition du réticulum sarcoplasmique et des tubules T. Le contenu énergétique cellulaire demeure normal.

Lors de la revascularisation, le temps de récupération de la fonction myocardique est très variable, il peut aller de quelques jours à 6 mois pour une récupération complète. Ce temps de récupération serait proportionnel au degré d'altération histologique.⁵³

3.4. Circonstances cliniques

La revascularisation chirurgicale du myocarde présentant une cardiomyopathie ischémique peut entraîner une récupération fonctionnelle et augmenter la survie à 5 ans.^{54,55} De même, la récupération fonctionnelle après revascularisation par angioplastie transcutanée (PTCA) s'effectue sur un mode biphasique avec amélioration fonctionnelle inconstante dans l'immédiat et amélioration à la 15^{ème} semaine chez tous les patients.⁵⁶

Les cliniciens rencontrent très rarement des formes pures de myocarde hibernant. Ils sont généralement confrontés à des formes mixtes constituées d'un mélange de nécrose au stade de la fibrose, de sidération, d'hibernation avec dédifférenciation cellulaire et de myocarde viable au sein du même organe.

3.5. Diagnostic

Le diagnostic d'hibernation myocardique est fondamental afin de prédire le succès de la revascularisation d'un myocarde ischémique. En effet, lors d'une cardiomyopathie ischémique, il faut pouvoir distinguer le myocarde cicatriciel post-infarctus, incapable de récupération fonctionnelle, du myocarde hibernant, viable, qui peut être revascularisé efficacement et qui présentera une dysfonction ventriculaire réversible. Malheureusement, l'absence d'onde Q sur l'électrocardiogramme ne permet pas de prédire la présence d'un myocarde hibernant.

Trois types d'examen peuvent être utilisés, chacun apportant des renseignements différents et complémentaires: la TEP apporte des renseignements sur la perfusion et l'activité métabolique du myocarde; la Scintigraphie par Emission de Photons Simples (SEPS) des renseignements sur l'intégrité membranaire et la perfusion myocardique; l'échographie à la dobutamine des renseignements sur la réserve contractile. À l'heure actuelle, deux concepts sont retenus pour envisager la prédiction de la viabilité myocardique. Le premier, le plus ancien, cherche à évaluer la viabilité métabolique du territoire en cause, le deuxième, plus récent, repose sur la mise en évidence d'une réserve inotrope, c'est à dire d'une amélioration de la fonction contractile entre l'état basal et un état stimulé (effort, stimulation pharmacologique par catécholamines). La viabilité métabolique est évaluée par les méthodes isotopiques, telles la TEP et la SEPS. La réserve contractile est évaluée par les méthodes anatomiques, telles l'échocardiographie et l'IRM.

3.5.1. ÉVALUATION DE LA VIABILITÉ MÉTABOLIQUE :
LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE PHOTONS (TEP)
En l'absence d'ischémie (Figure 3-a), le myocarde est

capable d'utiliser différentes sources d'énergie (acides gras, glucose, acides aminés, lactate, corps cétoniques en fonction de leurs concentrations sanguines). Physiologiquement, les acides gras représentent 70% de la source d'énergie permettant la synthèse de citrate et d'ATP. Ces derniers répriment l'activité de la phosphofructokinase qui participe au métabolisme du glucose. En cas d'ischémie sévère par occlusion coronaire, le métabolisme des acides gras est très rapidement bloqué, puis secondairement, c'est au tour de la glycolyse d'être bloquée.

Par contre, en présence d'une ischémie modérée on observe une dérégulation de la phosphofructokinase qui favorise le métabolisme glucidique. Le glucose métabolisé en anaérobiose entraîne la formation de lactate et de protons qui sont évacués par le flux sanguin résiduel (*wash out*). Dans ce cas, on se trouve en présence d'une diminution du débit sanguin coronaire et d'un métabolisme glucidique préférentiel.

Cette augmentation de la captation glucidique au cours de l'ischémie est mise à profit pour faire le diagnostic de myocarde hibernant par la TEP. Celle-ci, du fait de sa sensibilité et de sa résolution, représente l'examen de référence pour mesurer l'activité métabolique myocardique et donc la viabilité métabolique. Classiquement, elle met en évidence le myocarde hibernant grâce à la dissociation entre d'une part, un débit sanguin coronaire réduit (mesuré par ¹³N-ammoniac) et d'autre part, une captation de glucose maintenue ou augmentée, évaluée par ¹⁸F-fluorodesoxyglucose (FDG) qui est un analogue du glucose pouvant être détecté en TEP. En cas de myocarde hibernant, la TEP montre une activité métabolique préservée au sein de régions présentant une dysfonction myocardique. Cette épreuve est pratiquée soit après une charge orale glucidique, soit après la perfusion d'une solution de glucose et d'insuline (*glucose clamp*) qui permet d'étudier la population diabétique qui représente environ 20% de ces patients coronariens.

À l'inverse du myocarde hibernant, la fibrose cicatricielle après infarctus montre une réduction sévère et parallèle du débit sanguin coronaire et de la captation du FDG. Si l'on compare la fraction d'éjection régionale d'un myocarde normal, d'un myocarde fibrosé et d'un myocarde hibernant avant et 3 mois après revascularisation, seul le myocarde hibernant qui présentait une dissociation à la TEP augmente sa fraction d'éjection de 39 à 50%.⁵⁷ La valeur prédictive positive de la TEP pour prévoir l'amélioration de la fonction myocardique après revascularisation est de 82%.⁵⁸

De même, en employant d'autres molécules marquées en TEP telle que le ¹¹C-acétate, il devient possible d'explorer la viabilité métabolique sous l'angle du

métabolisme oxydatif. L'augmentation de l'incorporation de ^{11}C -acétate sous dobutamine prédit la récupération fonctionnelle après revascularisation.⁵⁹ Si la TEP est l'examen de référence, la rareté de ces équipements et leur coût rendent son utilisation difficile.

3.5.2. LA SCINTIGRAPHIE CONVENTIONNELLE: SCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE PHOTONS SIMPLES (SEPS)

La SEPS avec l'injection de traceurs tels que le ^{201}Tl (analogue du potassium), le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, ou d'acides gras marqués à l'iode 123 permet d'évaluer aussi la viabilité métabolique, avec cependant une sensibilité et une résolution moindre que la TEP. Cependant, le développement de nouvelles séquences d'acquisition, et la large disponibilité des gamma-caméras conventionnelles rendent leur utilisation fort intéressante dans l'évaluation de la viabilité myocardique. Il faut aussi noter que la captation du ^{18}F FDG, traceur dont l'utilisation était limitée à la TEP, peut depuis quelques années être mesurée en SEPS si l'on dispose d'une gamma-caméra adaptée.

Actuellement, la SEPS au ^{201}Tl reste la méthode la plus fréquemment utilisée pour évaluer couramment la viabilité myocardique. À l'instar du potassium, le ^{201}Tl est accumulé dans la cellule viable, sa fixation reflète l'existence du gradient transmembranaire en potassium, qui signe l'intégrité de la membrane cellulaire et donc la viabilité métabolique. Actuellement, les protocoles SEPS qui utilisent la technique, d'injection au repos ou à l'effort suivie d'une réinjection, décrite par Dilsizian, Bonow et al.⁶⁰ détectent une grande partie des myocardiens hibernants (valeur prédictive positive de 69%⁵⁸). Un défaut de fixation réversible à la réinjection ou à la redistribution tardive (4^{ème} à 24^{ème} heure) prédit une récupération fonctionnelle.⁶¹

3.5.3. EVALUATION DE LA RÉSERVE CONTRACTILE

L'amélioration de la balance en oxygène myocardique peut être réalisée par la nitroglycérine qui peut diminuer l'asynergie ventriculaire gauche et améliorer la fraction d'éjection en présence d'un myocarde hibernant. À l'inverse, les tentatives d'augmentation de la contractilité, peuvent être réalisées par potentialisation post-extrasystolique durant la ventriculographie. De même, l'effet d'une stimulation inotropique peut être mesurée par échocardiographie ou résonance magnétique de stress.⁶² L'échocardiographie réalisée durant l'administration de doses moyennement élevées de dobutamine (10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}$)⁶³ posséderait une meilleure performance que la scintigraphie au thallium pour prédire la récupération fonctionnelle après revascularisation

(valeur prédictive positive de 83%⁵⁸). En revanche, l'échocardiographie sous dobutamine peut réaliser des aspects faussement positifs si la zone cicatricielle est étendue dans l'épaisseur du myocarde alors que la TEP montrerait une diminution parallèle de la fixation du FDG et du débit sanguin coronaire.⁶⁴ Une augmentation de la réserve fonctionnelle sous dobutamine est retrouvée en cas de sidération post-ischémique et en cas de myocarde hibernant. Cependant, en cas de myocarde hibernant, du fait de la diminution de la réserve coronaire, la stimulation inotropique est susceptible d'entraîner une dette en oxygène.⁴⁶ Cette augmentation des besoins en oxygène sous dobutamine peut parfois être responsable d'une réponse biphasique à l'échocardiographie de stress qui serait prédictive de la récupération fonctionnelle après revascularisation.⁶⁵

En résumé, aucun de ces 3 examens n'est parfait, chacun explorant un paramètre différent. Les valeurs prédictives positives et négatives de ces différents examens sont résumées dans le tableau 2.⁵⁸ La SEPS et la TEP ont une sensibilité plus importante que l'échocardiographie avec épreuve à la dobutamine pour l'identification des segments viables. Cette moins bonne sensibilité de l'échocardiographie de stress provient d'une part, de la limitation de la fonction myocardique induite par l'ischémie liée à la stimulation inotropique, et, d'autre part, de la différenciation cellulaire observée dans les cas évolués. Actuellement, les auteurs débattent activement sur la stratégie diagnostique à employer d'autant que les performances de ces trois méthodes deviennent de plus en plus comparables lorsque l'on prend comme critère de référence la récupération fonctionnelle post-revascularisation. Néanmoins, il convient de nuancer ce critère, car sa définition demeure encore imprécise (fonction globale ou segmentaire; au repos ou sous stimulation; l'étendue du territoire impliqué devant être aussi prise en compte). Par ailleurs, des études relativement récentes mais malheureusement rétrospectives, laissent penser que l'existence d'une viabilité métabolique objectivée en TEP représente un argument pronostique.^{66,67} On peut cependant proposer de réaliser initialement une épreuve échographique à la dobutamine (5-10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}$) ou une scintigraphie au thallium en fonction des possibilités locales; puis, secondairement, si nécessaire, on pourra envisager une TEP. Il semble que la TEP ait une meilleure sensibilité et spécificité dans la détection du myocarde hibernant, cependant son coût en fait un examen de seconde intention.

3-6 Thérapeutiques

Après avoir effectué le diagnostic de myocarde hiber-

nant, il convient de traiter ce dernier par restauration du flux sanguin. Cette revascularisation doit être la plus complète possible, elle peut être réalisée chirurgicalement par pontages coronariens ou par voie percutanée par angioplastie. Le délai de récupération est variable, il peut être rapide ou survenir à distance de la revascularisation. C'est l'échographie avec épreuve à la dobutamine qui présente la plus grande spécificité pour évaluer la précocité du délai de récupération fonctionnelle.⁶⁸ Le degré de récupération fonctionnelle après revascularisation étant proportionnel à la dégénérescence histologique; la revascularisation doit donc avoir lieu le plus précocement possible.⁶⁹

4. Association des différents états

Des régions myocardiques normales, sidérées, hibernantes ou cicatricielles peuvent coexister au sein d'un même organe ou d'un segment. De même, ces états peuvent se succéder chronologiquement, la sidération pouvant apparaître après revascularisation d'un myocarde hibernant (Figure 1). De plus, la répétition des épisodes de sidération peut entraîner un état d'hibernation.

A l'inverse, une ischémie aiguë peut également entraîner un préconditionnement du myocarde vis à vis d'un nouvel épisode d'ischémie (effet protecteur vis-à-vis de l'ischémie). Il semble que ces phénomènes de préconditionnement, de sidération et d'hibernation puissent se trouver associés au sein d'un même organe.

5. Conclusion

La frontière entre hibernation vraie selon la forme décrite par Rahimtoola et l'hibernation par sidération répétée demeure encore floue. Quoiqu'il en soit, il est nécessaire de faire le diagnostic de myocarde hibernant avant d'envisager une revascularisation chirurgicale d'une zone myocardique akinétique. Le diagnostic différentiel avec une fibrose post-ischémique permet de prédire le succès de la revascularisation qui demeure le seul et unique traitement du myocarde hibernant.

De même, la sidération myocardique doit être impérativement diagnostiquée car une dépression myocardique après revascularisation coronaire peut persister une ou deux semaines avant récupération. Durant cette période un traitement substitutif par agent inotrope positif ou même assistance circulatoire mécanique (par exemple un ballon de contrepulsion intra-aortique) permet d'attendre la récupération fonctionnelle.

Par ailleurs, après infarctus du myocarde, il est important de pouvoir prédire l'efficacité d'un geste de revascularisation myocardique et donc de pouvoir dis-

tinguer les zones fibreuses des zones hibernantes. Si la TEP demeure l'examen de référence, sa difficulté de mise en oeuvre a fait rechercher des solutions plus simples telles que la scintigraphie au thallium ou l'échocardiographie de *stress*.

Remerciements

Les auteurs remercient Mme Rousselet et Mme Sandra Vesseire pour leur assistance technique.

Bibliographie

- 1 Cook D. Systematic reviews: the case for rigorous methods and rigorous reporting. *Can J Anaesth* 1997; 44: 350-3.
- 2 Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
- 3 Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-85.
- 4 Weisel RD. Models of myocardial stunning. *J Card Surg* 1993; 8(Suppl): 287-90.
- 5 Görges G, Papageorgiou I, Lerch R. Epinephrine-stimulated contractile and metabolic reserve in postischemic rat myocardium. *Basic Res Cardiol* 1990; 85: 595-605.
- 6 Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681-8.
- 7 Miller WP, McDonald KS, Moss RL. Onset of reduced Ca_{2+} sensitivity of tension during stunning in porcine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 689-97.
- 8 Soei LK, Sassen LMA, Fan DS, van Veen T, Krams R, Verdouw PD. Myofibrillar Ca_{2+} sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium. *Circulation* 1994; 90: 959-9.
- 9 Stahl LD, Weiss HR, Becker LC. Myocardial oxygen consumption, oxygen supply/demand heterogeneity, and microvascular patency in regionally stunned myocardium. *Circulation* 1988; 77: 865-72.
- 10 Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, et al. Studies of controlled reperfusion after ischemia II. Biochemical studies: failure of tissue adenosine triphosphate levels to predict recovery of contractile function after controlled reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 488-501.
- 11 Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W. Reversibility injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 1987; 61: 834-46.
- 12 Ambrosio G, Jacobus WE, Mitchell MC, Litt MR, Becker LC. Effects of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of postischemic hearts. *Am J Physiol* 1989; 256: H560-6.

- 13 Kalil-Filho R, de Albuquerque CP, Weiss RG, et al. Normal high energy phosphate ratios in "stunned" human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1228-32.
- 14 Schipke JD, Korbmayer B, Dorszewski A, Selcan G, Sunderdiek U, Arnold G. Haemodynamic and energetic properties of stunned myocardium in rabbit hearts. *Heart* 1996; 75: 55-61.
- 15 Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, et al. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 455-63.
- 16 Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992; 86: 1671-91.
- 17 Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1261-9.
- 18 Camarano G, Ragosta M, Gimple LW, Powers ER, Kaul S. Identification of viable myocardium with contrast echocardiography in patients with poor left ventricular systolic function caused by recent or remote myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 215-9.
- 19 Lee JA, Allen DG. Calcium sensitizers: mechanisms of action and potential usefulness as inotropes. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 10-20.
- 20 Gross GJ, Farber NE, Hardman HF, Warltier DC. Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol* 1986; 250: H372-7.
- 21 Illes RW, Silverman NA, Krukenkamp IB, del Nido PJ, Levitsky S. Amelioration of postischemic stunning by deferoxamine-blood cardioplegia. *Circulation* 1989; 80: III30-5.
- 22 Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW, et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1982-91.
- 23 Sheiban I, Tonni S, Chizzoni A, Marini A, Trevi G. Recovery of left ventricular function following early reperfusion in acute myocardial infarction: a potential role for the calcium antagonist nisoldipine. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 5-16.
- 24 Mazer CD. Stunned myocardium in warm and cold cardiac surgery. *J Card Surg* 1994; 9(Suppl): 503-5.
- 25 Kamlot A, Bellows SD, Simkhovich BZ, et al. Is warm retrograde blood cardioplegia better than cold for myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 98-104.
- 26 Warltier DC, Al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988; 69: 552-65.
- 27 Schlack W, Preckel B, Barthel H, Obal D, Thamer V. Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart *in vivo*. *Br J Anaesth* 1997; 79: 88-96.
- 28 Kanaya N, Kobayashi I, Nakayama M, Fujita S, Namiki A. ATP sparing effect of isoflurane during ischaemia and reperfusion of the canine heart. *Br J Anaesth* 1995; 74: 563-8.
- 29 Glantz L, Ginosar Y, Chevion M, et al. Halothane prevents postischemic production of hydroxyl radicals in the canine heart. *Anesthesiology* 1997; 86: 440-7.
- 30 Pirion V, Ross S, Pigott D, Evans R, Foëx P. Beneficial effect of concomitant administration of isoflurane and nicorandil. *Br J Anaesth* 1997; 79: 68-77.
- 31 Pirion V, Ross S, Bastien O, Pigott D, Trivin F, Foëx P. Cardiovascular effects of concomitant administration of isoflurane and nicorandil in dogs. *Br J Anaesth* 1998; 80: 481-7.
- 32 Kersten JR, Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Glyburide, a K_{ATP} channel antagonist, attenuates the cardioprotective effects of isoflurane in stunned myocardium. *Anesth Analg* 1996; 83: 27-33.
- 33 Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, Mei DA, Gross GJ, Warltier DC. Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 1997; 86: 1128-39.
- 34 Schlepper M, Thormann J, Berwing K, Strasser R, Mitrovic V. Effects of nicorandil on regional perfusion and left ventricular function. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 203-11.
- 35 Kokita N, Hara A, Abiko Y, Arakawa J, Hashizume H, Namiki A. Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg* 1998; 86: 252-8.
- 36 Girard C, Quentin P, Bouvier H, et al. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 259-63.
- 37 Lazar HL, Buckberg GD, Foglia RP, Manganaro AJ, Maloney JV Jr. Detrimental effects of premature use of inotropic drugs to discontinue cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 18-25.
- 38 Muller J, Wallukat G, Weng Y-G, et al. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 542-9.
- 39 Rahimtoola SH. Coronary bypass surgery for chronic angina - 1981. A perspective.. *Circulation* 1982; 65: 225-41.
- 40 Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium" (Editorial). *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-70.

- 41 Heusch G; Schulz R. Hibernating myocardium: a review. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2359–72.
- 42 Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde O-E, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation. Its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993; 88: 684–95.
- 43 Vatner SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* 1980; 47: 201–7.
- 44 Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS, White F, Ross J Jr. Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion. *Circulation* 1983; 68: 170–82.
- 45 Schulz R, Rose J, Post H, Heusch G. Regional short-term myocardial hibernation in swine does not involve endogenous adenosine or K_{ATP} channels. *Am J Physiol* 1995; 268: H2294–301.
- 46 Schulz R, Guth BD, Pieper K, Martin C, Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery. A model of short-term hibernation. *Circ Res* 1992; 70: 1282–95.
- 47 Rahimtoola S. The hibernating myocardium (Editorial). *Am Heart J* 1989; 117: 211–21.
- 48 Vanoverschelde J-LJ, Winjs W, Depré C, *et al.* Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1513–23.
- 49 Vanoverschelde J-LJ, Wijns W, Borgers M, *et al.* Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997; 95: 1961–71.
- 50 Shen Y-T, Vatner SF. Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning? *Circ Res* 1995; 76: 479–88.
- 51 Marinho NVS, Keogh BE, Costa DC, Kammertsma AA, Ell PJ, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996; 93: 737–44.
- 52 Mills I, Fallon JT, Wrenn D, *et al.* Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol* 1994; 266: H447–57.
- 53 Depré C, Vanoverschelde J-LJ, Melin JA, *et al.* Structural and metabolic correlates of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: H1265–75.
- 54 Rankin JS, Newman GE, Muhlbaier LH, Behar VS, Fedor JM, Sabiston DC Jr. The effects of coronary revascularization on left ventricular function in ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 818–32.
- 55 Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, *et al.* Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91: 1697–705.
- 56 Hamm CW. Recovery of myocardial function in the hibernating heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 281–5.
- 57 Shilvakar B, Maes A, Borgers M, *et al.* Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996; 94: 308–15.
- 58 Bonow RO. Identification of viable myocardium (Editorial). *Circulation* 1996; 94: 2674–80.
- 59 Hata T, Nohara R, Fujita M, *et al.* Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ^{11}C acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion. *Circulation* 1996; 94: 1834–41.
- 60 Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1–20.
- 61 Chan RKM, Raman J, Lee KJ, *et al.* Prediction of outcome after revascularization in patients with poor left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1428–34.
- 62 Ferrari R, La Canna G, Giubbini R, Alfieri O, Visioli O. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 287–93.
- 63 Vanoverschelde J-LJ, D'Hondt A-M, Marwick T, *et al.* Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 432–42.
- 64 Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, *et al.* Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 558–64.
- 65 Afridi I, Qureshi U, Kopelen HA, Winters WL Jr, Zoghbi WA. Serial changes in response of hibernating myocardium to inotropic stimulation after revascularization: a dobutamine echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1233–40.
- 66 Di Carli MF, Davidson M, Little R, *et al.* Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527–33.
- 67 Lee KS, Marwick TH, Cook SA, *et al.* Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and

without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-94.

- 68 *La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O.* Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-26.
- 69 *Elsässer A, Schlepper M, Klövekorn W-P, et al.* Hibernating myocardium. An incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997; 96: 2920-31.
- 70 *Glover DD, Spratt JA, Kabas JS, Davis JW, Rankin JS.* Quantification of regional myocardial dysfunction after acute ischemic injury. *Am J Physiol* 1988; 255: 85-93.