



HAL
open science

Adaptations cardiaques à l'exercice aigu, chronique et épuisant de longue durée : mise en évidence du rôle clé du mécanisme de torsion - détorsion dans le remplissage ventriculaire gauche

Grégory Doucende

► To cite this version:

Grégory Doucende. Adaptations cardiaques à l'exercice aigu, chronique et épuisant de longue durée : mise en évidence du rôle clé du mécanisme de torsion - détorsion dans le remplissage ventriculaire gauche. Médecine humaine et pathologie. Université d'Avignon, 2010. Français. NNT : 2010AVIG0703 . tel-00630056

HAL Id: tel-00630056

<https://theses.hal.science/tel-00630056>

Submitted on 7 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ACADEMIE D'AIX-MARSEILLE
UNIVERSITE D'AVIGNON ET DES PAYS DE VAUCLUSE

THESE

Présentée à l'Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR

SPECIALITE :

Sciences du Mouvement Humain

**Adaptations cardiaques à l'exercice aigu, chronique et épuisant de
longue durée**

*Mise en évidence du rôle clé du mécanisme de torsion - détorsion dans le
remplissage ventriculaire gauche*

Par

Grégory DOUCENDE

Soutenue le 23 novembre 2010 devant le jury composé de :

M. François CARRE, Professeur à Université de Rennes	Rapporteur
M. Michel DAUZAT, Professeur à Université de Montpellier	Rapporteur
M. Keith GEORGE, Professeur à Université de Liverpool	Examineur
M. Stéphane PERREY, Professeur à Université de Montpellier	Examineur
M. Stéphane NOTTIN, MCF-HDR à l'Université d'Avignon	Directeur de thèse

L'élaboration de ce travail n'aurait pas été possible sans la collaboration de nombreuses personnes que je tiens à remercier au travers de ces quelques lignes. Je m'excuse déjà si j'en oublie quelques unes...

*Je tiens à remercier le **Docteur Stéphane Nottin** pour son investissement, sa formation et sa disponibilité au cours de cette thèse mais aussi au cours de mes stages de Licence et Master. Travailler à ses côtés durant ces nombreuses années m'a permis d'apprendre énormément de choses et j'espère que nous allons encore pouvoir collaborer ensemble dans le futur.*

*Je tiens à remercier le **Professeur Philippe Obert** pour son accueil au sein du laboratoire de physiologie et physiopathologie des adaptations cardio-vasculaires à l'exercice depuis ma deuxième année de Licence et pour sa grande disponibilité tout au long de ce cursus.*

*Je tiens à remercier le **Professeur Michel Dautat** pour m'avoir accueilli au sein de son service à l'hôpital de Nîmes ainsi que pour sa disponibilité au cours de l'ensemble de ce travail.*

*Merci aux **Docteurs Iris Schuster et Aliona Startun** pour leur disponibilité, leur aide, leur gentillesse et leur compétence au cours de ces 3 années de thèse. Travailler avec vous a été un honneur et un véritable plaisir.*

Merci à **Thomas Rupp** pour ta collaboration, ta rigueur et ta disponibilité dans le développement des outils nécessaires à cette thèse. Sans ton aide je pense que je serais encore entrain de relire des pics et des times to pic...

Merci à **GE Healthcare** pour le prêt d'un échographe portable (Vivid i) lors des protocoles réalisés à Embrun et à Cassis.

Merci à la **ville de Nîmes** de nous avoir accueilli au centre médico-sportif dans des conditions exceptionnelles pour la réalisation des épreuves d'effort.

Merci **aux organisateurs de l'Embrunman et de l'OffRoad Cassis** de nous avoir accueilli sur leurs épreuves.

Merci **aux Professeurs François Carré et Michel Dauzat** de me faire l'honneur de rapporter ce travail de thèse.

Thanks to **Professor Keith George** to travel from Liverpool to Avignon in order to examine this thesis.

Merci au **Professeur Stéphane Perrey** de me faire l'honneur d'examiner ce travail de thèse.

*Re-Merci à **Stéphane Nottin**. Tu as été pour moi beaucoup plus qu'un simple directeur de thèse. Nous avons vécu des expériences formidables sur tous les protocoles que nous avons réalisé ensemble mais aussi dans ton salon pour les soirées ligues des champions, dans la montagne pour les sorties VTT et autres...*

*Merci à **Greg Mayo** pour ton amitié et ton soutien au cours de ces 3 années. Nous avons commencé notre thèse ensemble et je pense que la qualité du travail de l'un a toujours poussé l'autre à mieux faire. PS : Je suis toujours surpris que tu sois arrivé à finir ta thèse malgré tes 500 grammes de mayonnaise quotidien.*

*Merci à **l'ensemble du département STAPS d'Avignon** (Enseignants-chercheurs, PRAG et administratifs) pour leur formation irréprochable durant ces 8 années d'études.*

*Merci **aux zAPPN's** (Pascale, Guilhem et Guillaume) pour tous les bons moments que l'on a passé ensemble durant les cours de CO, VTT ou Raid.*

*Merci à **l'ensemble de mes collègues et ex-collègues du laboratoire** (Agnès, SDB, SDH, Guillaume, Cyril, Steph, Pascal, Bonhomme, Valoche, Sylvain, Tom, Aurélien, Greg, Marlotte, Casper, Saber, Fayçal, Amine, Damien, David, Eddy) pour leur soutien au cours de cette thèse et notamment dans la dernière ligne droite.*

*Merci à **l'ensemble du personnel du pôle sportif** pour leur aide et leur disponibilité depuis la création de ce monument universitaire Avignonnais.*

Merci à l'ensemble des participants aux différents protocoles de recherches mis en place durant cette thèse pour leur gentillesse et leur disponibilité.

*Merci à **Dame Nature** pour avoir fait le monde tel qu'il est, avec ses perfections, ses incohérences, ses paysages magnifiques nous incitant à essayer, de le comprendre et de l'explorer.*

*Merci à **Joe Breeze, Tom Ritchey et Gary Fischer** d'avoir inventé le VTT...*

*Merci à **mes parents** pour leur soutien, leur confiance et leur aide durant l'ensemble de mon cursus universitaire.*

*Merci à mon **Cacaléou** pour ton soutien et ta patience durant cette thèse.*

*Merci à **ceux et celles que j'ai oublié** dans les lignes précédentes...*

Sommaire

INTRODUCTION	11
REVUE DE LA LITTÉRATURE	14
Partie 1 : Morphologie et fonction ventriculaire gauche de repos chez l'adulte sain.....	16
1. Généralités	17
2. Architecture ventriculaire gauche	18
2.1 Epicarde.....	20
2.2 Mésocarde	20
2.3 Endocarde.....	20
3. Activité électrique ventriculaire gauche.....	21
4. Morphologie ventriculaire gauche.....	23
5. Fonction ventriculaire gauche.....	24
5.1 Les différentes phases du cycle cardiaque	24
5.2 La fonction systolique globale	25
5.3 La fonction diastolique globale	28
5.4 Bilan	30
6. Mécanique ventriculaire gauche	31
6.1 Les déformations ventriculaires gauches	31
6.1.1 Généralités	31
6.1.2 Valeurs maximales de déformations myocardiques	32
6.1.3 Cinétiques de déformations myocardiques pendant le cycle cardiaque	33
6.1.4 Indices fonctionnels dérivés des déformations myocardiques	35
6.2 Les contraintes de cisaillement ventriculaires gauches.....	36
6.2.1 Définitions	36
6.2.2 Valeurs maximales de rotations et torsion ventriculaires gauche	40
6.2.3 Cinétiques de rotations et torsion ventriculaires gauche pendant le cycle cardiaque.....	41
6.2.4 Indices fonctionnels dérivés de la torsion ventriculaire gauche.....	44
Partie 2 : Effet de l'exercice aigu sur la fonction ventriculaire gauche.....	48
1. Généralités	49
2. Effet de l'exercice aigu sur la fonction ventriculaire gauche	50
2.1 La fonction systolique globale	50
2.2 La fonction diastolique globale	52
2.3 Bilan	53
3. Effet de l'exercice aigu sur la mécanique ventriculaire gauche.....	54
3.1 Les déformations myocardiques ventriculaires gauche	54
3.2 Les torsions ventriculaires gauche	56
3.3 Bilan	58
Présentation de l'étude 1.....	61

Partie 3 : Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche au repos	62
1. Généralités	63
2. Effet de l'exercice chronique sur la morphologie ventriculaire gauche.....	63
3. Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche au repos.....	64
3.1 La fonction systolique globale	64
3.2 La fonction diastolique globale	65
3.3 Bilan	66
4. Effet de l'exercice chronique sur la mécanique ventriculaire gauche au repos	66
Présentation de l'étude 2.....	68
Partie 4 : Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche en condition d'exercice	69
1. Généralités	70
2. Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche à l'effort	72
2.1 La fonction systolique globale	72
2.2. La fonction diastolique globale	73
2.3 Bilan	75
3. Effet de l'exercice chronique sur la mécanique ventriculaire gauche à l'effort.....	75
Présentation de l'étude 3.....	77
Partie 5 : Effet de l'exercice épuisant de longue durée sur la fonction ventriculaire gauche	78
1. Généralités	79
2. Effet de l'exercice épuisant de longue durée sur la fonction ventriculaire gauche ..	80
2.1 La fonction systolique globale	80
2.2 La fonction diastolique globale	82
2.3 Bilan	83
3. Effet de l'exercice épuisant de longue durée sur la mécanique ventriculaire gauche	83
Présentation de l'étude 4.....	85
METHODOLOGIE GENERALE	86
1. Présentation générale	87
1.1 Evaluation de la fonction cardiaque de repos sur le terrain	87
1.2 Evaluation de la fonction cardiaque au sein du centre médico-sportif	87
2. Recrutement et critères d'inclusion des sujets	88
3. Bilans biométriques.....	89
4. Recueil des données échocardiographiques au repos.....	90
4.1 Evaluation échocardiographique standard	90
4.2 Evaluation par Doppler Tissulaire (DTi)	92
4.3 Evaluation par Speckle Tracking Echocardiographie (STE)	92
5. Recueil des données échocardiographiques à l'effort	93
5.1 Description de l'épreuve d'effort	93
5.2 Description des données échocardiographiques recueillies	95

5.2.1	<i>Evaluation échocardiographique standard</i>	95
5.2.2	<i>Evaluation par Doppler Tissulaire (DTi)</i>	95
5.2.3	<i>Evaluation par Speckle Tracking Echocardiographie (STE)</i>	96
5.	Relecture des données échocardiographiques	97
5.1	Relecture des paramètres standards.....	97
5.2	Relecture des paramètres issus du DTi	97
5.3	Relecture des paramètres issus du STE.....	98
6.	Retraitement des données issues du STE	102
6.1	Principe généraux	102
6.1.1	<i>Normalisation des données en % de la durée de la systole</i>	103
6.1.2	<i>Interpolation des données</i>	104
6.1.3	<i>Moyennage des données sur 3 à 5 cycles cardiaques</i>	105
6.1.4	<i>Calcul des torsions ventriculaires gauches</i>	105
6.1.5	<i>Détection des pics et de leurs délais d'atteinte</i>	105
6.2	Retraitement des données à l'aide d'un tableur	106
6.3	Retraitement des données à partir d'applications spécifiques développées sous Scilab	106
7.	Traitement statistique	109
 PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES		110
<i>Etude 1</i>		111
<i>Etude 2</i>		121
<i>Etude 3</i>		135
<i>Etude 4</i>		163
 DISCUSSION GENERALE		172
1. Le STE : une avancée importante dans l'analyse des déformations myocardiques par échocardiographie		173
2. Discussion des principaux résultats		176
2.1	Adaptation mécanique ventriculaire gauche à l'exercice aigu.....	176
2.1.1	<i>L'importance du couplage systole – diastole à l'effort</i>	176
2.1.2	<i>L'intérêt d'une évaluation régionalisée du VG</i>	178
2.2	Les adaptations mécaniques ventriculaires gauches associées à l'adaptation favorable du "cœur d'athlète"	179
2.2.1	<i>Rôle de la torsion – détorsion dans l'amélioration de la fonction diastolique à l'effort chez le "cœur d'athlète"</i>	179
2.2.2	<i>L'intérêt d'une évaluation régionalisée du VG du "cœur d'athlète"</i>	181
2.3	L'implication de la mécanique ventriculaire gauche dans la dysfonction cardiaque observée après des courses de longues durées	182
2.3.1	<i>L'importance du couplage systole – diastole dans la EICF</i>	182
2.3.2	<i>L'intérêt d'une évaluation régionalisée du VG dans la EICF</i>	186
3. Limites méthodologiques		186

PERSPECTIVES 188

1. Perspectives à court terme 189

2. Perspectives à long terme 190

 2.1 Perspectives cliniques 190

 2.2 Perspectives expérimentales 191

BIBLIOGRAPHIE 193

Liste des abréviations

AC : fermeture des valves aortiques	O₂ : oxygène
AD : atrium droit	PHRC : projet hospitalier de recherche clinique
AG : atrium gauche	PIV : pression intraventriculaire
AO : ouverture des valves aortiques	PMA : puissance maximale aérobie
bpm : battement par minute	P_{moy} : pression artérielle moyenne
CHU : centre hospitalier universitaire	PP_{syst} : épaisseur de la paroi septale en fin de systole
CIV : contraction isovolumique	P_{syst} : pression artérielle systolique
CPP : comité de protection des personnes	Qc : débit cardiaque
DAV-O₂ : différence artério-veineuse en oxygène	RIV : relaxation isovolumique
DTD : diamètre télé-diastolique	RVP : résistance vasculaire périphérique
DTi : Doppler tissulaire	STE : speckle tracking échocardiographie
DTS : diamètre télé-systolique	τ : constante de temps Tau
ECG : électrocardiogramme	VD : ventricule droit
EICF : fatigue cardiaque induite d'exercice	VES : volume d'éjection systolique
FC : fréquence cardiaque	VG : ventricule gauche
FE : fraction d'éjection	VO₂ : consommation en oxygène
FR : fraction de raccourcissement	VTD : volume télé-diastolique
IRM : imagerie par résonance magnétique	VTS : volume télé-systolique
ITV : intégrale temps vitesse	VTT : vélo tout terrain
MO : ouverture des valves mitrales	σ_{es} : stress pariétal en fin de systole

INTRODUCTION

L'exercice physique aigu représente un stress physiologique important pour l'organisme. L'adaptation du système cardiovasculaire à l'effort se traduit, entre autre, par une augmentation du débit cardiaque (Q_c) afin d'apporter l'oxygène (O_2) et les nutriments nécessaires aux muscles en activité. L'exercice chronique, c'est-à-dire la répétition d'exercices physiques aigus dans le temps, engendre une adaptation cardiaque spécifique associée à des modifications morphologiques et fonctionnelles favorables que l'on résume sous le concept de "cœur d'athlète". Alors que l'exercice chronique est bénéfique pour la santé cardiovasculaire, l'exercice épuisant de longue durée, tel qu'un marathon ou encore un triathlon longue distance, est caractérisé par des relargages de marqueurs de dommages cardiaques associés à des dysfonctions cardiaques transitoires.

L'avènement de la physiologie de l'exercice au cours du siècle dernier a permis d'appréhender les adaptations de l'organisme à l'exercice, ainsi que celles induites par l'entraînement sportif. Dans les activités physiques à dominante aérobie, la capacité de transport, par le cœur, de l'oxygène et des nutriments vers les tissus en activité est un déterminant majeur de la performance sportive. Ainsi, un nombre important de travaux s'est intéressé à la fonction ventriculaire gauche au repos ainsi qu'en condition d'exercice. Dans ce contexte, l'échographie cardiaque constitue, depuis une vingtaine d'année, une méthode incontournable dans l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche chez le sujet sain. Aujourd'hui, les avancées technologiques en échocardiographie nous permettent de bénéficier de méthodes d'analyses non vulnérantes très fines de la fonction ventriculaire gauche. Ainsi le Doppler tissulaire, ou plus récemment la technique de "poursuite des signatures acoustiques" (Speckle Tracking Echocardiographie - STE) constituent de nouveaux outils échocardiographiques permettant d'aller plus loin dans l'évaluation de la fonction cardiaque,

en ce centrant plus particulièrement sur le myocarde. De plus, le STE permet, d'appréhender la mécanique ventriculaire gauche à partir de l'étude de ses déformations myocardiques durant le cycle cardiaque, mais aussi de sa torsion, qui constitue un mécanisme physiologique clé lors de la phase de remplissage. L'objectif sera, au fil des différentes études, de faire systématiquement le lien entre fonction et mécanique ventriculaire gauche.

Ce travail se propose d'étudier les effets de l'exercice aigu, chronique et épuisant de longue durée sur la mécanique ventriculaire gauche au travers de quatre études. Tout d'abord nous décrirons les adaptations de l'ensemble des paramètres mécaniques ventriculaires gauche au cours d'un exercice aigu d'intensité progressive chez des sujets sédentaires jeunes (Etude 1). Ensuite nous étudierons les adaptations mécaniques ventriculaires gauche du "cœur d'athlète" en condition de repos (Etude 2) et au cours d'un exercice aigu (Etude 3). Enfin nous évaluerons les paramètres mécaniques ventriculaires gauche suite à un exercice épuisant de longue durée de type triathlon distance "Ironman" (Etude 4).

REVUE DE LA LITTERATURE

L'ensemble de ce travail de doctorat a pour objectif d'évaluer la mécanique ventriculaire gauche en utilisant une avancée technologique importante en matière d'échographie cardiaque : le STE. Cet outil non vulnérant va nous permettre d'évaluer les déformations ainsi que les torsions ventriculaires gauche et de comprendre leurs relations avec les modifications de fonction systolique et/ou diastolique au cours ou suite à différents exercices.

Dans ce contexte, la première partie de la revue de littérature portera sur la morphologie, la fonction et la mécanique ventriculaire gauche évaluées en condition de repos chez l'adulte sain. Cette partie est nécessaire à la compréhension des parties suivantes car elle permet de décrire la mécanique ventriculaire gauche en condition de repos. Les quatre parties suivantes s'intéresseront respectivement à la fonction ventriculaire gauche en condition d'exercice aigu chez le sujet sain sédentaire puis au repos et à l'exercice aigu chez le sportif entraîné en endurance. Enfin, la dernière partie s'attachera à décrire les dysfonctions observées suite à un exercice épuisant de longue durée. Chaque partie traitera de la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche évaluées par une approche hémodynamique puis par une approche mécanique et débouchera sur une problématique et la présentation d'une étude expérimentale.

PREMIERE PARTIE

*Morphologie et fonction ventriculaire gauche de repos chez l'adulte
sain*

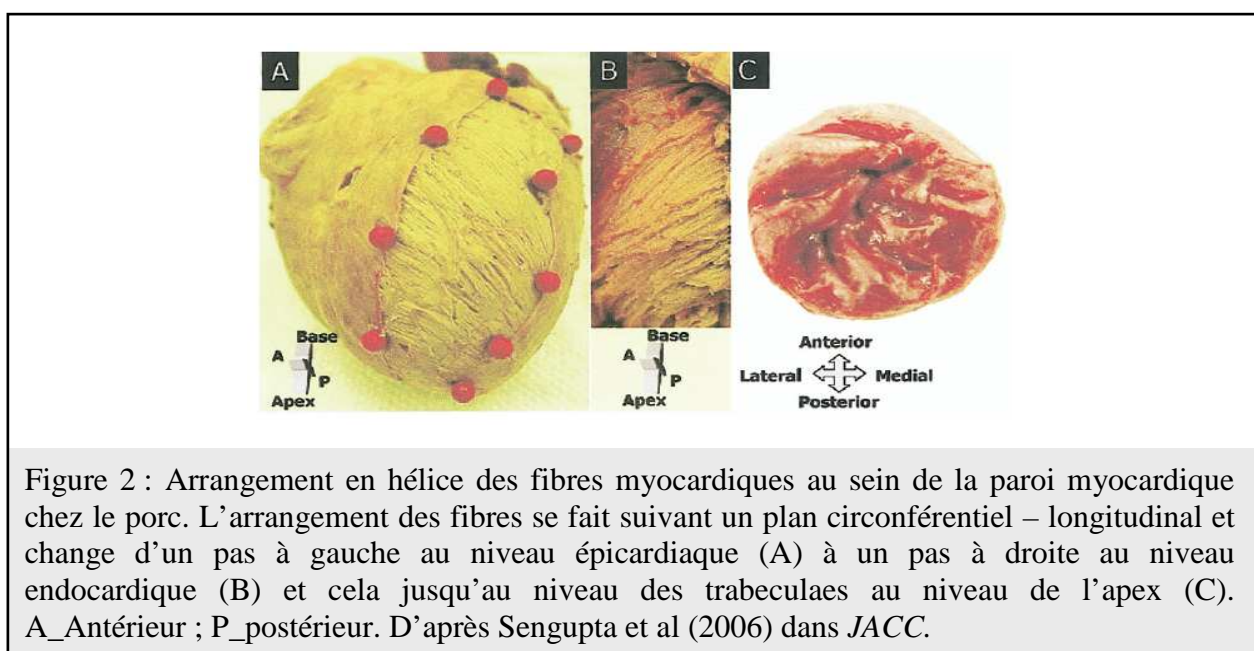
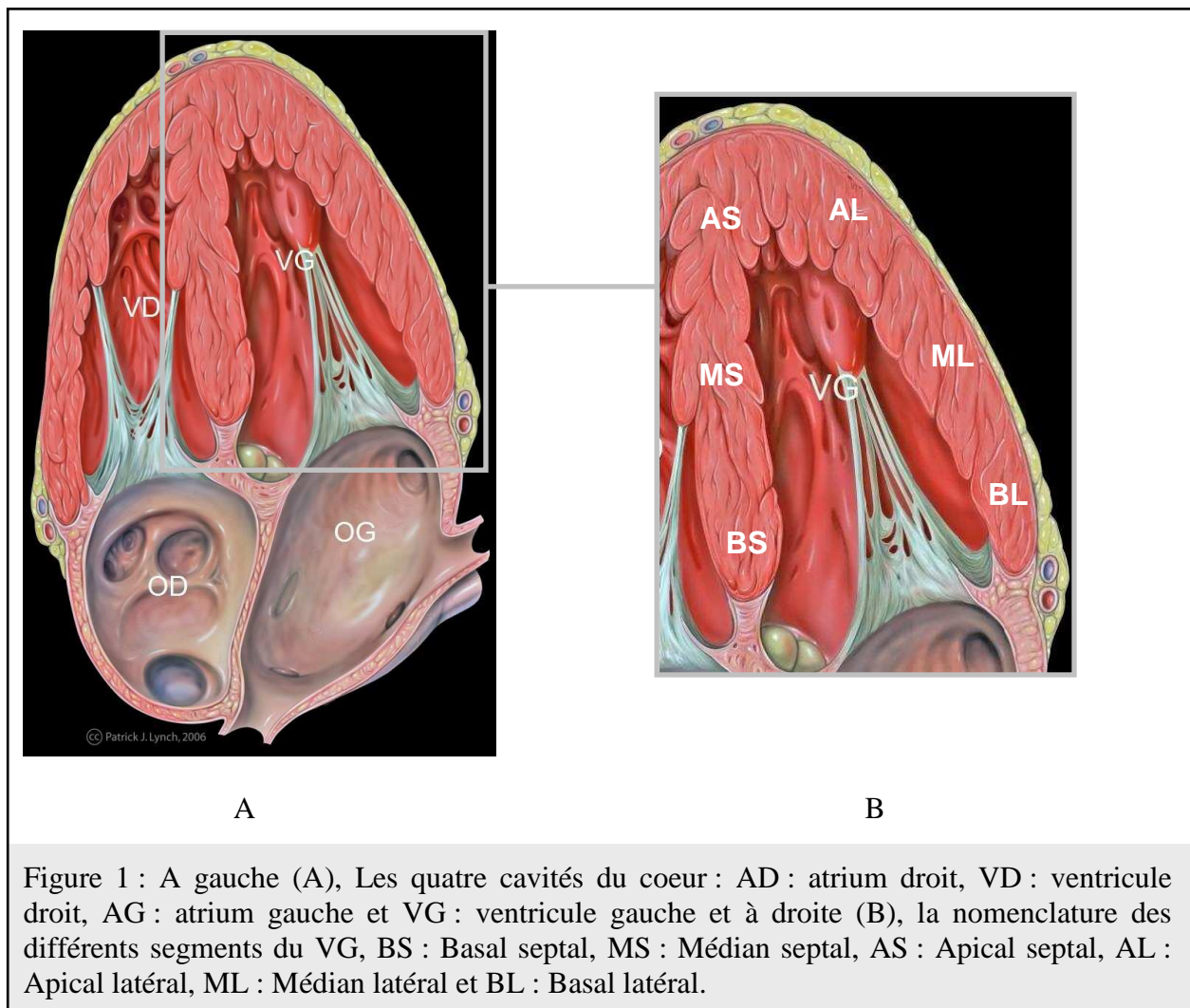
1. Généralités

Le cœur se compose de quatre cavités: deux atriums en haut et deux ventricules en bas. Chaque jour, le cœur pompe environ 8000 litres de sang. Conventionnellement, le cœur se découpe en deux parties : le cœur droit constitué de l'atrium droit (AD) et du ventricule droit (VD) et le cœur gauche constitué de l'atrium gauche (AG) et du ventricule gauche (VG). Le cœur droit réceptionne le sang provenant de la circulation systémique au niveau de l'AD et le renvoie dans la circulation pulmonaire afin de l'enrichir en oxygène. Le cœur gauche reçoit un sang riche en oxygène provenant de la circulation pulmonaire au niveau de l'AG et le renvoie dans la circulation systémique via la contraction du VG. Les atriums et les ventricules sont séparés par des valves à passage unidirectionnel, les valves tricuspides entre l'AD et le VD et les valves mitrales entre l'AG et le VG. Le cœur droit et le cœur gauche sont séparés par un mur musculaire épais : le septum interventriculaire. Les différentes cavités sont délimitées par les parois myocardiques. Celles-ci sont composées de cellules musculaires (cardiomyocytes) juxtaposées en série et en parallèle ainsi que de tissu passif (tissu conjonctif, titine, ...).

Ce travail de doctorat se centrera exclusivement sur la partie du cœur qui envoie le sang vers les muscles en activités : le VG. L'originalité de ce travail se situant dans l'interaction entre la fonction et la mécanique ventriculaire gauche, il est important de rappeler la constitution architecturale ainsi que le fonctionnement du VG. Cette première partie traite donc de l'architecture, du séquençage électrique et de la fonction ventriculaire gauche de repos chez l'adulte sain.

2. Architecture ventriculaire gauche

Le VG peut se représenter par un cône qui peut se découper, sur le plan sagittal, en trois parties : la base au niveau des valves mitrales, les piliers au niveau des muscles papillaires et l'apex au niveau de la pointe du VG (*Figure 1*). La paroi myocardique qui délimite le VG est composée de différents feuillets. Un feuillet externe lisse appelé épicarde, un feuillet médian appelé mésocarde et un feuillet interne composé de nombreuses invaginations appelé endocarde. De nombreuses études basées sur des dissections cardiaques d'animaux (Streeter *et al.*, 1969) et d'humains post-mortem (Greenbaum *et al.*, 1981) ont mise en évidence un agencement particulier des fibres musculaires au niveau endocardique et épocardique. En effet, les fibres musculaires endocardiques et épocardiques s'enroulent autour du VG suivant une double hélice. L'orientation des fibres musculaires au sein de la paroi myocardique varie de + 60° au niveau de l'endocarde à - 60° au niveau de l'épicarde (*Figure 2*).



2.1 Epicarde

L'épicarde correspond au feuillet le plus externe du myocarde. Les fibres épocardiques sont orientées de façon oblique et s'enroulent autour du VG suivant une hélice avec un pas à gauche. A partir d'études sur des dissections de cœur humain, Greenbaum *et al.* (1981) ont montré que plus on descendait vers l'apex plus les fibres épocardiques s'agençaient de façon circonférentielle.

2.2 Mésocarde

Le mésocarde correspond au feuillet médian. A cause de l'affinement de la paroi myocardique au niveau apical, le mésocarde existe uniquement entre la base et les piliers du VG. Les fibres myocardiques du mésocarde sont principalement orientées de façon circonférentielles autour du VG (Streeter *et al.*, 1969).

2.3 Endocarde

L'endocarde correspond au feuillet le plus interne. Les fibres endocardiques sont orientées de façon oblique et s'enroulent autour du VG suivant une hélice avec un pas à droite (et donc dans une orientation opposée à celle de l'épicarde). Contrairement à l'épicarde qui est un feuillet lisse, l'endocarde présente des invaginations telles que les muscles papillaires (piliers) et les trabeculaes. Greenbaum *et al.* (1981) ont montré que ces invaginations étaient constituées de fibres myocardiques disposées de façon longitudinales.

3. Activité électrique ventriculaire gauche

Le faisceau de His est composé de cellules musculaires cardiaques spécialisées dans la conduction électrique. Il transmet le signal électrique des oreillettes vers les ventricules induisant la contraction ventriculaire. Le faisceau de His se termine par les fibres de Purkinje au niveau de la paroi interne des ventricules, juste en dessous de l'endocarde.

Dans le cœur de mammifères, l'activation des cellules cardiaques débute au niveau du segment apical septal (Scher, 1995) (*Figure 3*) et se propage au niveau endocardique entre l'apex et la base mais aussi de l'endocarde vers l'épicarde (Sengupta *et al.*, 2006a). Sengupta *et al.* (2006) ont montré que la conduction de la base vers l'apex était plus rapide que la conduction de l'endocarde vers l'épicarde, suggérant que les régions épicaudiques basales étaient donc les dernières à être dépolarisées (*Figure 4*).

La repolarisation ventriculaire est quant à elle plus hétérogène. En effet, malgré le fait qu'elles aient été les dernières à être dépolarisées, les régions endocardiques et épicaudiques basales sont les premières à être repolarisées. Suivent ensuite les régions endocardiques apicales puis, en dernier, les régions épicaudiques apicales (Sengupta *et al.*, 2006a). Il apparaît donc que les régions apicales, notamment au niveau épicaudiques, aient le plus grand temps de dépolarisation. (*Figure 4*)

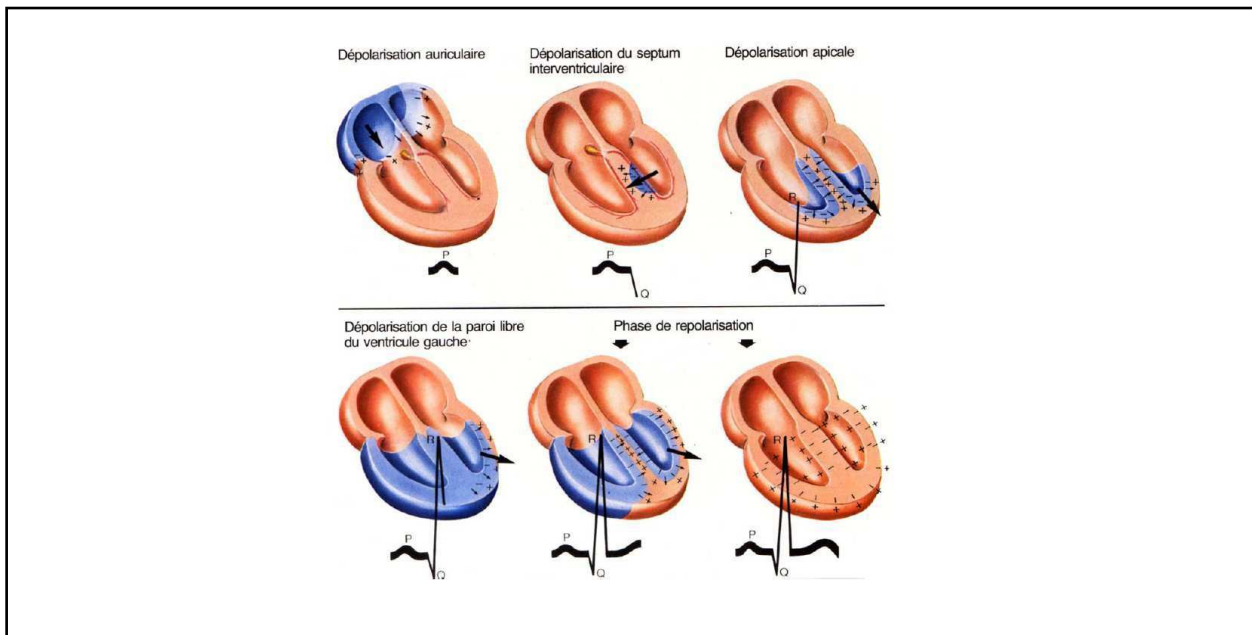


Figure 3 : La conduction électrique au cours du cycle cardiaque

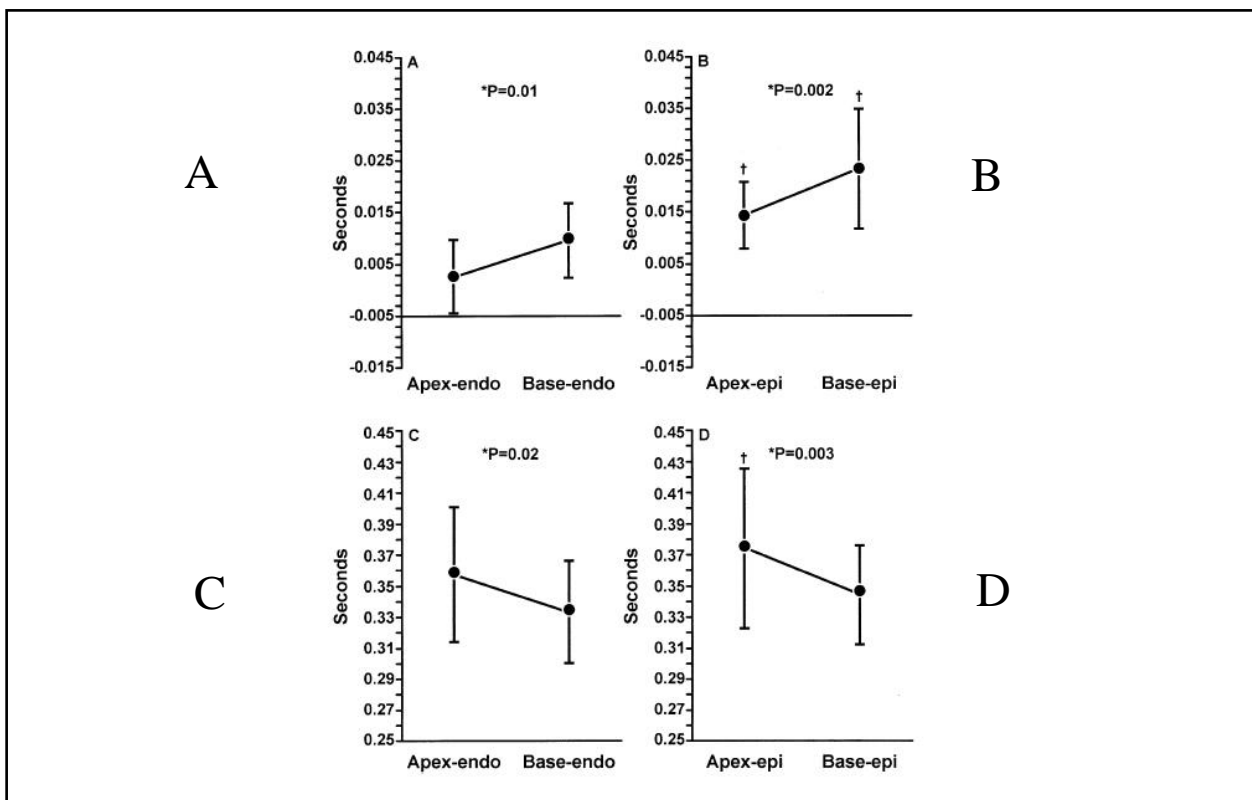


Figure 4 : Délai entre le début du QRS et le début de l'activation électrique des différentes zones ventriculaires gauches (basale et apicale ainsi qu'endocardique et épicaudique) lors de la dépolarisation (A et B) et de la repolarisation (C et D). D'après Sengupta et al (2006) dans *JACC*.

4. Morphologie ventriculaire gauche

La méthode de référence dans l'évaluation de la morphologie cardiaque est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Toutefois, de part sont coût relativement important, l'évaluation de la morphologie cardiaque s'effectue de façon routinière par échographie cardiaque. La méthode de référence pour le calcul des volumes télé-diastoliques (VTD) et télé-systoliques (VTS) est la méthode bi-plans de Simpson. Les diamètres ventriculaires gauche ainsi que l'épaisseur du septum et de la paroi postérieure se mesurent à partir du mode temps-mouvement des échographes grâce à une coupe parasternale grand axe suivant les recommandations de la société américaine de cardiologie (Lang *et al.*, 2005). A partir de ces données, la masse du VG peut être estimée par la formule de Devereux (Devereux *et al.*, 1986). Les valeurs moyennes de diamètres télé-diastoliques (DTD), télé-systoliques (DTS) et épaisseurs pariétales chez des adultes sains figurent dans le tableau 1. La masse ventriculaire gauche chez le sujet sain est comprise entre 150 et 200g (Di Bello *et al.*, 1996; Fagard, 1996; Pluim *et al.*, 2000).

	DTD	DTS	Septum	Paroi postérieure
Pluim et al, 2000 (n = 813)	49,6		8,8	8,8
Fagard, 2003 (n = 10)	48,3		9,3	8,9
Caso et al, 2007 (n = 20)	47,3 ± 4,7	31.0 ± 4.7	8.9 ± 1,2	8,4 ± 2,1
Scharhag et al, 2002 (n = 21)	50 ± 3		10,2 ± 0,9	9,5 ± 0,9
DTD : Diamètre télé-diastolique (mm) ; DTS : Diamètre télé-systolique (mm) ; Septum : Epaisseur de la paroi septale en fin de diastole (mm) ; Paroi postérieure : Epaisseur de la paroi postérieure en fin de diastole (mm)				

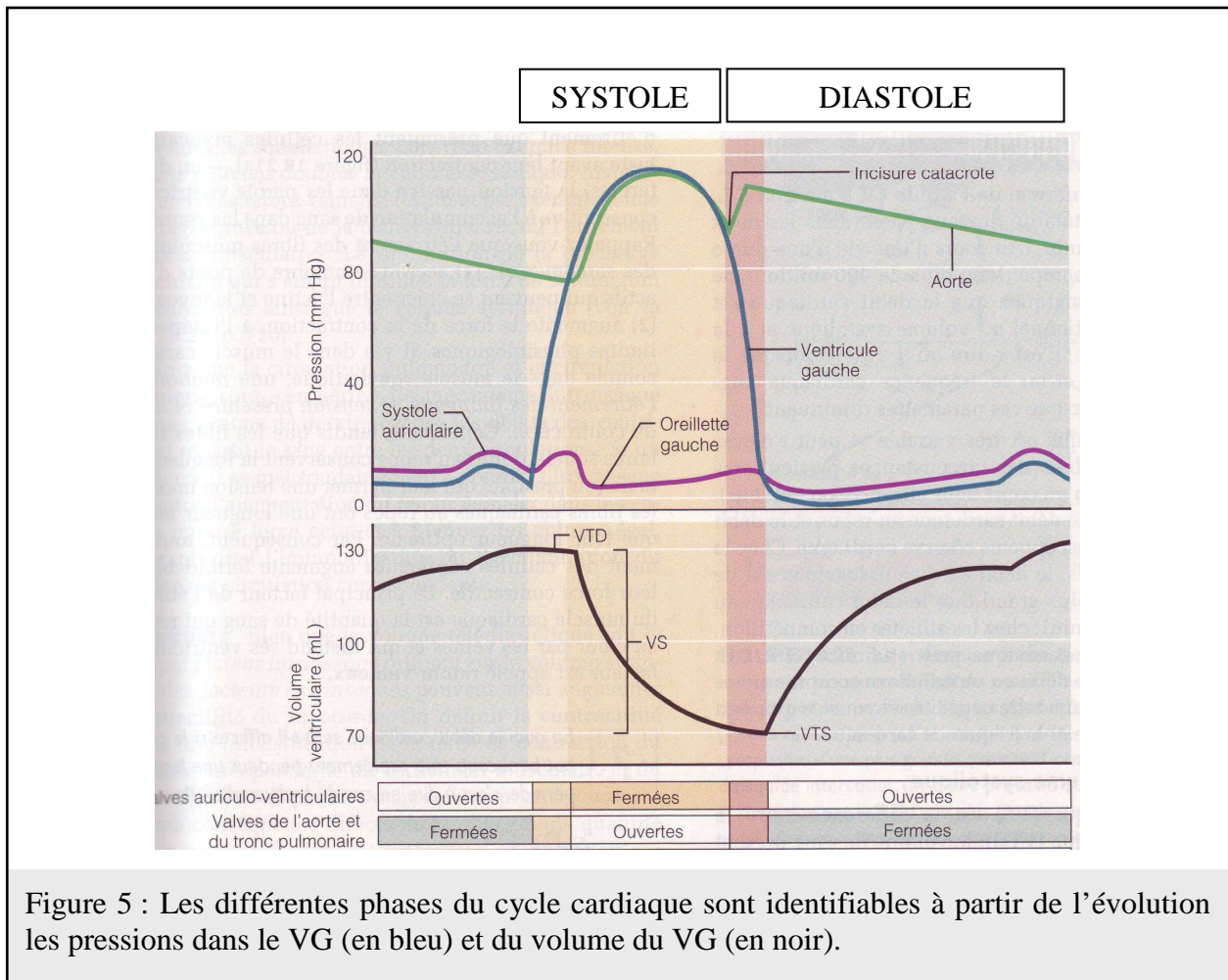
Tableau 1 : Valeurs de référence morphologique ventriculaire gauche chez l'adulte sain

5. Fonction ventriculaire gauche

5.1 Les différentes phases du cycle cardiaque

Les différentes phases du cycle cardiaque sont identifiables à partir des tracés de pressions intraventriculaires et de volume du VG (*Figure 5*). La systole correspond à la phase de contraction du VG durant laquelle le sang est éjecté dans l'aorte vers la circulation systémique. Au début de la phase systolique, le muscle cardiaque se contracte entraînant une augmentation des pressions intraventriculaires gauche. Toutefois, celles-ci étant inférieures à celle situées dans l'aorte, les valves aortiques restent fermées. Il y a donc contraction du VG sans changement de son volume : c'est la contraction isovolumique (CIV). Lorsque les pressions intraventriculaires deviennent supérieures aux pressions aortiques, les valves aortiques s'ouvrent, le sang est alors éjecté dans la circulation systémique : c'est la contraction anisovolumique qui correspond à la phase d'éjection. Le volume de sang éjecté à chaque contraction est appelé volume d'éjection systolique (VES). Durant la diastole, le sang provenant de la circulation pulmonaire et transitant par l'AG entre dans le VG. En proto-diastole, le myocarde se relâche entraînant une diminution des pressions intraventriculaires. Toutefois les pressions intraventriculaires gauche sont encore supérieures aux pressions de l'AG, les valves mitrales restent donc fermées : c'est la relaxation isovolumique (RIV). Dès que les pressions intraventriculaires deviennent inférieures aux pressions de l'AG, les valves mitrales s'ouvrent entraînant l'entrée du sang dans le VG : c'est la relaxation anisovolumique. Le remplissage ventriculaire gauche se déroule alors en deux phases. Une phase de remplissage passif (« Early filling », onde E en échographie Doppler) durant laquelle le sang entre dans le VG uniquement grâce à la différence de pression entre l'AG et le VG induite par

la relaxation du VG précède une phase de remplissage actif (« Atrial filling », onde A en échographie Doppler) liée à la contraction de l'AG. En condition de repos chez des sujets sédentaires, le temps de diastole est environ le double du temps de systole.



5.2 La fonction systolique globale

La fonction systolique correspond à l'ensemble des mécanismes permettant d'éjecter le sang dans la circulation sanguine. Elle dépend de nombreux facteurs tels que la capacité du muscle cardiaque à se contracter (la contractilité intrinsèque), la pression appliquée à la sortie

du cœur et s'opposant à l'éjection (post-charge) ou encore la loi de Franck Starling qui stipule que la force de contraction du muscle cardiaque lors de la systole est proportionnelle à son étirement en fin de diastole.

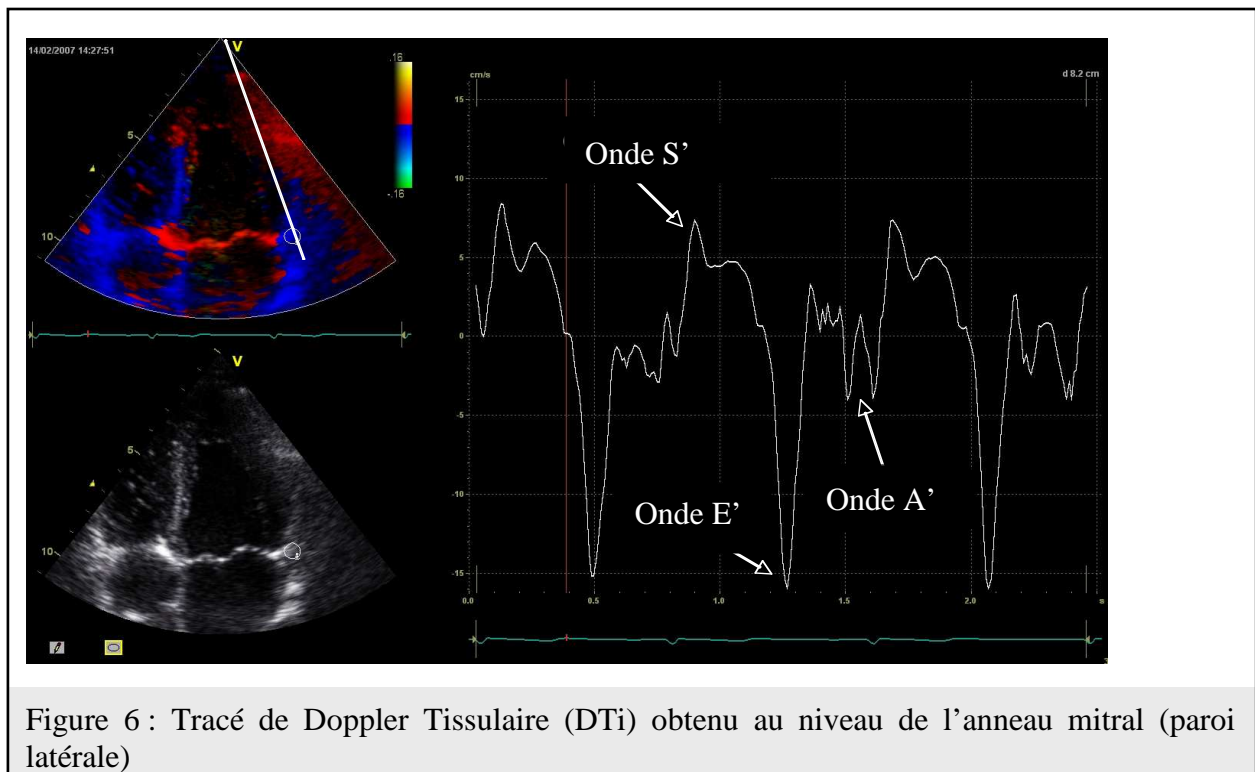
Le Q_c correspond à la quantité de sang éjectée dans la circulation systémique en une minute. Il est égal au produit entre la fréquence cardiaque (FC) et du VES. La fonction systolique globale peut être évaluée à partir du calcul de la fraction d'éjection (FE) qui correspond au pourcentage de sang éjecté dans la circulation à chaque battement cardiaque. Elle se calcule à partir des volumes télé-diastoliques (VTD) et télé-systoliques (VTS). La fonction systolique globale peut être également évaluée à partir de la fraction de raccourcissement (FR) calculée à partir des DTD et DTS. Des valeurs normales de ces différents paramètres échocardiographiques globaux de la fonction systolique sont présentes dans le tableau 2. Chez le jeune sédentaire, la FC de repos est de l'ordre de 70 bpm, pour un Q_c d'environ 5 à 6 L.min⁻¹ et la FE se situe aux environs de 60 à 65%.

Plus récemment, le Doppler Tissulaire (DTi) a permis d'aller un peu plus loin dans l'évaluation de la fonction systolique. Cet outil nous permet d'apprécier, entre autres, les vitesses de déplacement longitudinales de l'anneau mitral lors du cycle cardiaque (*Figure 6*). La dérivée en fonction du temps des vitesses de déplacement durant la phase de CIV (c'est-à-dire correspondant à l'accélération) représente le meilleur indice de contractilité évalué par DTi (Hashimoto *et al.*, 2004; Ruan & Nagueh, 2006). Toutefois, le pic de vitesse obtenu pendant la systole (onde S'), plus facile à mesurer, a été également utilisé dans certaines études comme un indice de contractilité (Caso *et al.*, 2000; D'Andrea *et al.*, 2001).

	FC (bpm)	VES (mL)	Qc (L.min ⁻¹)	FE (%)	FR (%)
Stein et al (1980) (n = 14)	74± 5				32± 2
Brandao et al (1993) (n = 25)	64.7± 2.4	92.1± 5.8	5.9± 1.5	64.2± 1.9	
Ben Zion et al (1982) (n = 18)	70± 10			65± 6	
Claessens et al (2001) (n = 18)			5.9± 1.3	69.8± 0.7	40± 6
Caso et al (2001) (n = 20)	75± 9	73.8± 24.9			36.4± 2.3
Schmidt Trucksass et al (2000) (n = 16)	69.1± 11.0				36.4± 2.3
Di Bello et al (1996) (n = 10)	72.8± 7.6	67.8± 10.3	4.9± 1.7	62.2± 6.2	
Nottin et al (2004) (n = 23)	69± 17	95± 32	6.6± 2.0		36± 3

FC : Fréquence Cardiaque ; VES : Volume d'éjection systolique ; Qc : Débit cardiaque ; FE ; Fraction d'éjection ; FR : Fraction de raccourcissement

Tableau 2 : Valeurs de paramètres échocardiographiques de la fonction systolique globale



5.3 La fonction diastolique globale

La fonction diastolique correspond à l'ensemble des mécanismes permettant le remplissage du VG. Le remplissage cardiaque est influencé par de nombreux facteurs tels que la relaxation des fibres myocardiques dès la fin de la systole ou encore la pression qui est appliquée en amont du VG : la pré-charge cardiaque, elle-même dépendante du retour veineux (Rothe, 1986). La fonction diastolique représente un point clé de la performance cardiaque car d'une part, via la loi de Franck Starling, le VES est largement conditionné par le VTD et d'autre part, lorsque la FC augmente (ex : condition d'exercice), la part du temps de diastole dans le cycle cardiaque se réduit drastiquement obligeant les mécanismes clés de la diastole à s'adapter pour maintenir le remplissage (Vella & Robergs, 2005). Dans ce contexte, l'évaluation fine des mécanismes sous-jacents à la fonction diastolique représente un enjeu majeur dans l'étude de la fonction cardiaque.

Le remplissage cardiaque global peut être apprécié par l'évaluation du VTD. Il peut également être estimé à partir du DTD via la formule de Teicholtz (1967) :

$$\text{VTD} = (7/2.4 + \text{DTD}) \times \text{DTD}^3$$

Comme nous l'avons précisé précédemment, le remplissage ventriculaire gauche se déroule en deux temps. Le pic de l'onde E est classiquement utilisé en clinique comme indice global du remplissage cardiaque car il est lié non seulement à la relaxation des fibres myocardiques mais aussi à la pré-charge et au retour veineux (Nagueh *et al.*, 1996). Le temps de relaxation isovolumique (TRIV) qui correspond au temps entre la fin de la systole et le début de l'onde E a été utilisé comme indice de relaxation myocardique. Des valeurs de

paramètres diastoliques évalués par Doppler transmitral sont présentes dans le tableau 3. Chez le jeune sédentaire, le remplissage du VG se fait majoritairement de façon passive ce qui se traduit par un pic de l'onde E supérieur (environ 80 cm.s^{-1}) au pic de l'onde A (environ 45 cm.s^{-1}).

	Unités	Pic E	Pic A	TRIV
DiBello et al (1996) (n = 10)	($m.s^{-1}$)	0.82 ± 0.10	0.40 ± 0.10	
Mantero et al (1995) (n = 57)	($m.s^{-1}, ms$)	0.81 ± 0.20	0.44 ± 0.12	68 ± 13
Schmidt-Trucksass et al (2000) (n = 16)	($cm.s^{-1}$)	69.4 ± 6.4	44.2 ± 3.7	
Caso et al (2000) (n = 20)	($m.s^{-1}, ms$)	0.77 ± 0.08	0.50 ± 0.06	86 ± 10
Nottin et al (2004) (n = 15)	($cm.s^{-1}, ms$)	80.8 ± 12.7	51.4 ± 12.3	81.6 ± 13.4
Pic E : vitesse maximale des flux sanguins lors du remplissage passif ; Pic A : vitesse maximale des flux sanguins lors du remplissage actif ; TRIV : Temps de relaxation isovolumique				

Tableau 3 : Valeurs de vitesses maximales des flux sanguins entrant dans le ventricule gauche lors du remplissage passif (Onde E) et lors du remplissage actif (Onde A) ainsi que du temps de relaxation isovolumique (TRIV)

Les paramètres décrit jusqu'à maintenant (onde E, VTD, DTD) permettent une évaluation globale de la fonction diastolique mais, de part leur dépendance aux conditions de charge (pré charge, retour veineux), ne nous renseignent pas sur les propriétés intrinsèques de relaxation du muscle cardiaque. L'indice de référence dans l'étude de la relaxation est la constante de temps Tau (τ). Elle correspond au temps mis afin d'obtenir 63% de la diminution maximale des pressions dans le VG. Toutefois, τ ne peut être calculé que de façon vulnérante à partir l'enregistrement des pressions intraventriculaires gauche. L'évaluation de la

relaxation chez l'homme sain va donc exclusivement pouvoir être réalisée à partir d'indices ayant été montré comme corrélé à τ . L'avènement du DTi il y a une quinzaine d'année nous a permis d'aller un peu plus loin dans l'évaluation des propriétés de relaxation du muscle cardiaque. Le pic de l'onde E' (Figure DTi) enregistré au niveau de la paroi latérale est corrélé à τ (Nagueh *et al.*, 1996) et donc un bon indicateur de relaxation myocardique même si certaines études mettent en évidence l'influence de la pré-charge cardiaque (Dincer *et al.*, 2002). Enfin, une estimation des pressions de remplissage ventriculaire gauche peut être réalisée grâce au rapport entre le pic de l'onde E évalué par Doppler transmitral et le pic de l'onde E' au niveau de la paroi latérale évalué par DTi (Nagueh *et al.*, 1996).

5.4 Bilan

L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche globale se base principalement sur une approche hémodynamique à partir de la méthode Doppler (transmitral ou tissulaire). Or, celle-ci possède une limite importante, celle de ne pas se centrer sur les propriétés intrinsèques myocardiques. Par ailleurs, l'estimation des vitesses de déplacement myocardiques par DTi est limitée par l'obligation de focaliser l'analyse exclusivement suivant l'axe du tir Doppler. Depuis quelques années, le STE permet d'évaluer les déformations myocardiques à partir de boucles 2D ("2D-Strain") indépendamment de l'angle de mesure, offrant la possibilité de réaliser une étude de la mécanique cardiaque globale et régionale par l'intermédiaire de l'évaluation des déformations ventriculaires gauche suivant le plan longitudinal, radial, circonférentiel mais aussi à la base et à l'apex.

6. Mécanique ventriculaire gauche

6.1 Les déformations ventriculaires gauche

6.1.1 Généralités

Au cours de la systole, la contraction des cardiomyocytes engendre des déformations ventriculaires gauche. Ces déformations myocardiques, exprimées en %, représentent le changement d'état du myocarde (épaississement, raccourcissement, allongement) par rapport à un état initial considéré en télé-diastole (Yip *et al.*, 2003). Il existe trois types de déformations "normales" c'est à dire perpendiculaires les unes par rapport aux autres suivant les axes d'un repère orthonormé : les déformations radiales, circonférentielles et longitudinales (*Figure 7*). Elles peuvent être positives (ex : allongement, épaississement) ou négatives (ex : raccourcissement). La systole se caractérise, par un épaississement radial, (déformations positives) et par un raccourcissement circonférentiel et longitudinal, (déformations négatives) (Sengupta *et al.*, 2006b).

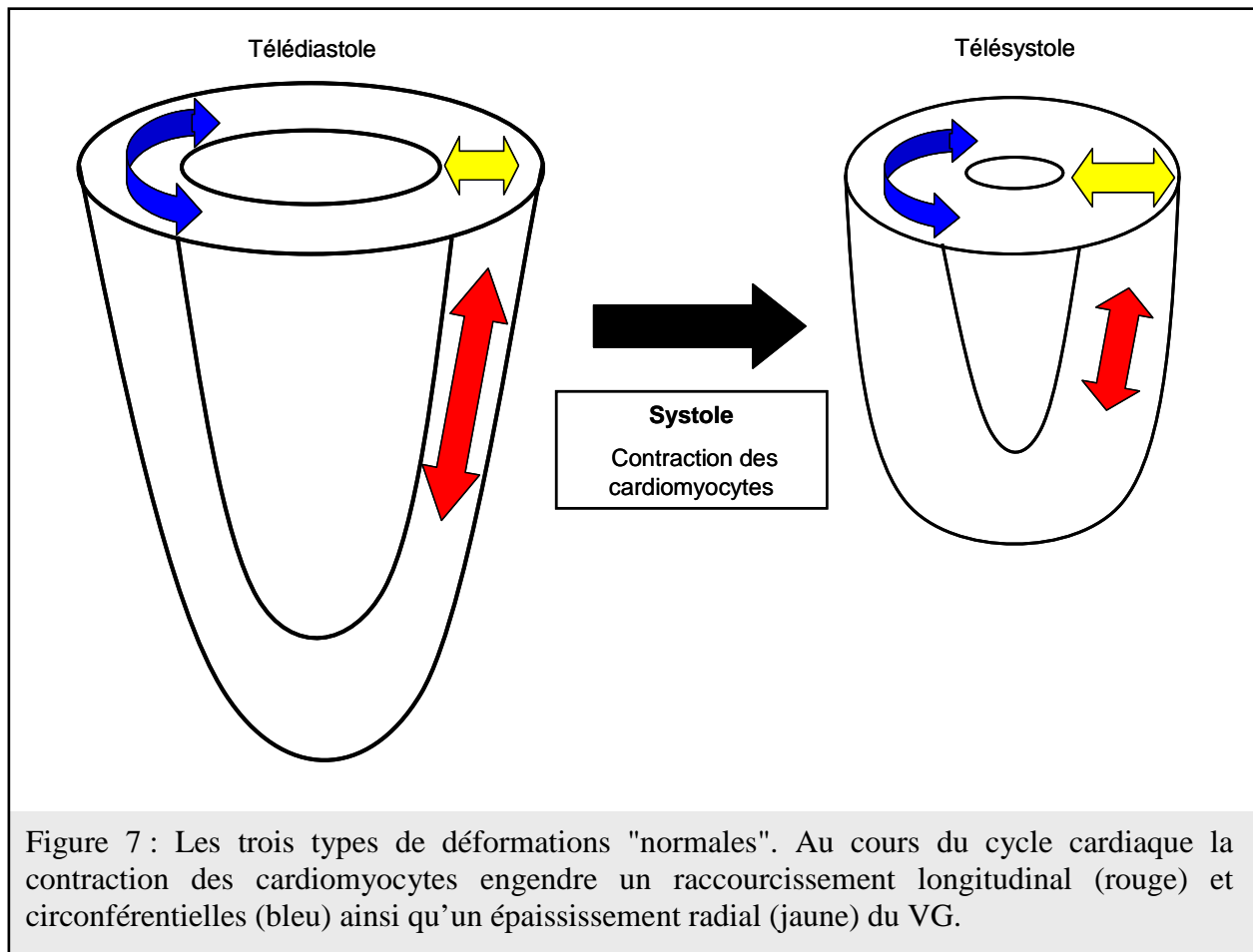


Figure 7 : Les trois types de déformations "normales". Au cours du cycle cardiaque la contraction des cardiomyocytes engendre un raccourcissement longitudinal (rouge) et circonférentielles (bleu) ainsi qu'un épaissement radial (jaune) du VG.

6.1.2 Valeurs maximales de déformations myocardiques

Des valeurs de pic de déformations myocardiques systoliques chez le sujet sain jeune sont présentées dans le tableau 4. Alors que l'épaississement radial varie de 25 à 40% selon les études, les déformations longitudinales et circonférentielles sont plus faibles, de 15 à 20% chez l'adulte sain.

	Méthode d'évaluation	Circonférentiel (%)	Radial (%)	Longitudinal (%)
Davidavicius et al (2003) (n = 30)	DTi		37 ± 3	-18 ± 6
Fonseca et al (2003) (n = 15)	IRM	-21.2 ± 1.1		-18.0 ± 1.2
Esch et al (2009) (n = 5)	STE	-15.9 ± 2.7	23.2 ± 0.4	-11.8 ± 2.1
Marwick et al (2009) (n = 250)	STE			-18.6 ± 5.1

DTi : Doppler Tissulaire ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; STE : Speckle tracking échocardiographie

Tableau 4 : Valeurs de déformations myocardiques "normales" chez des sujets sains

6.1.3 Cinétiques de déformations myocardiques pendant le cycle cardiaque

Les déformations myocardiques apparaissent environ 30 ms après le début de la systole ce qui correspond au délai d'activation électrique de l'endocarde (Zwanenburg *et al.*, 2004). Au cours de la systole, les déformations myocardiques augmentent progressivement pour arriver à leur maximum généralement au moment de la fermeture des valves aortiques (entre 90 et 100% de la durée de la systole) puis diminuent progressivement pendant la diastole (*Figure 8*). Plusieurs études ont rapportées des déformations circonférentielles et longitudinales post-systoliques chez le sujet pathologique (Dalmas *et al.*, 1995) ainsi que chez le sujet sain (Voigt & Flachskampf, 2004; Zwanenburg *et al.*, 2004). Alors que ces déformations post-systoliques semblent néfastes chez le sujet pathologique et se manifestent principalement au niveau de zones ischémiques (Dalmas *et al.*, 1995), Sengupta *et al.* (2006)

suggèrent que chez le sujet sain, les déformations post-systoliques observées au niveau basal (et donc pendant le début de la relaxation apicale) favorisent le gradient de pression entre la base et l'apex (optimisant l'effet de succion ventriculaire).

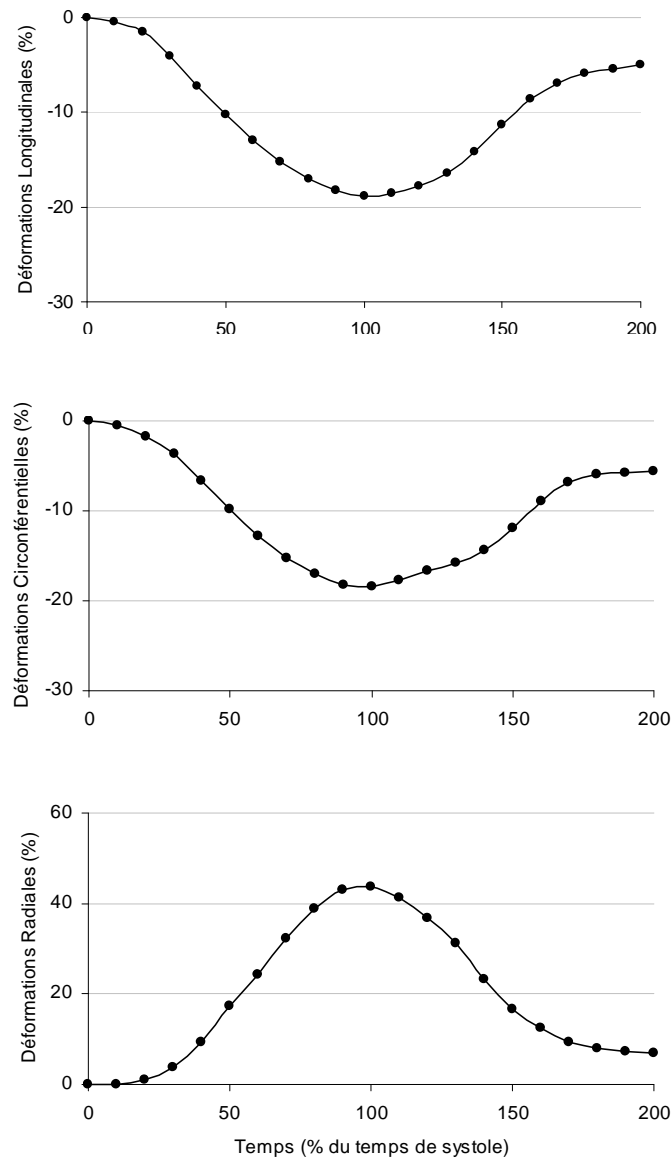


Figure 8 : Exemples de cinétiques de déformations myocardiques (longitudinales, circonférentielles et radiales) chez un sujet jeune sédentaire évalué au sein de notre laboratoire.

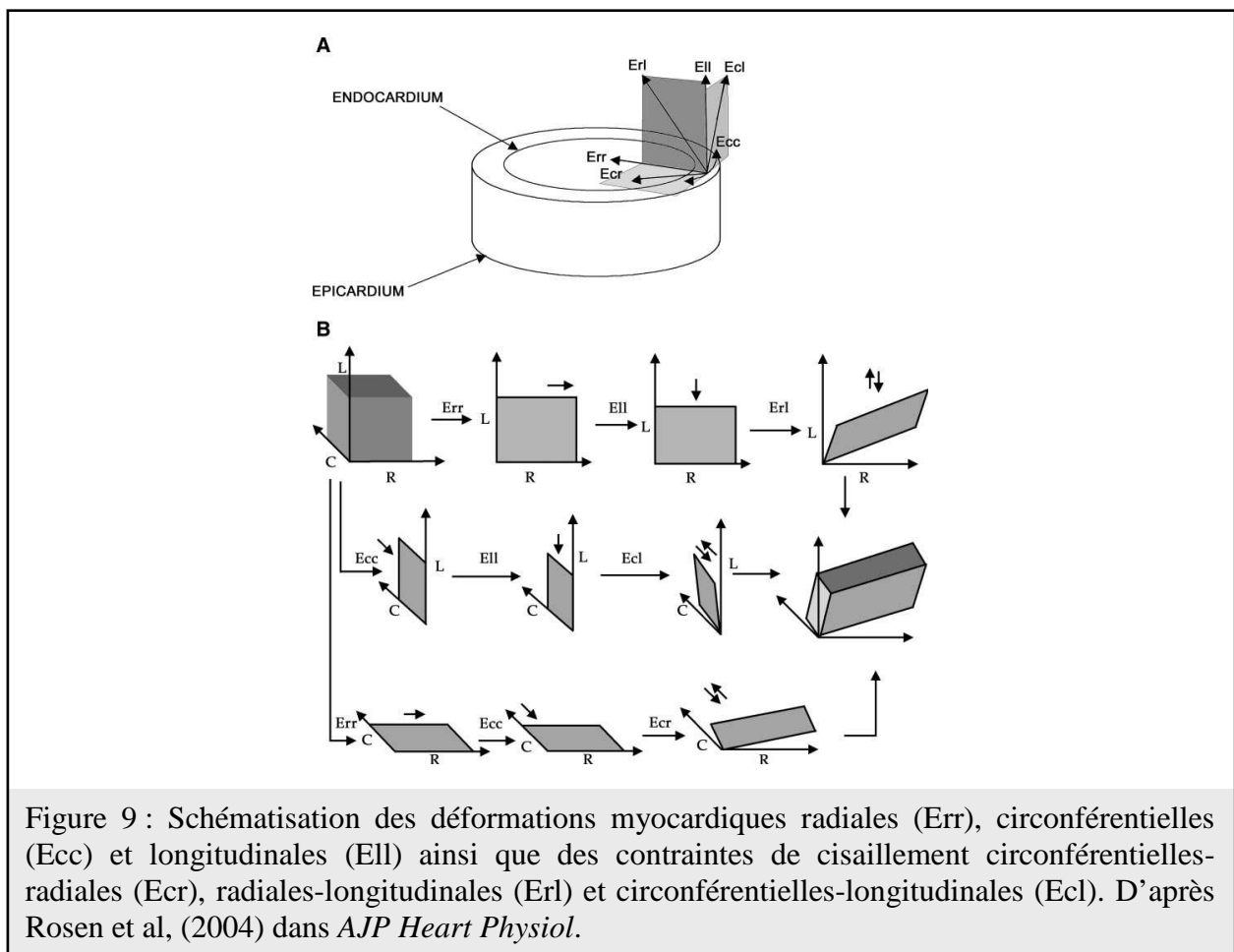
6.1.4 Indices fonctionnels dérivés des déformations myocardiques

Les déformations myocardiques nous renseignent sur le pourcentage d'épaississement ou de raccourcissement du muscle cardiaque. Leurs valeurs maximales peuvent être utilisées comme indices de contractilité intrinsèque (Sengupta *et al.*, 2006b). Par ailleurs, la dérivée des déformations myocardiques en fonction du temps, appelée taux (ou vitesse) de déformation myocardique (ou strain rate), correspond à la vitesse à laquelle les déformations ont lieu. Wang *et al.* (2007), dans une étude sur le chien, ont évalué les vitesses de déformations par échographie cardiaque au repos et sous infusion de dobutamine et d'esmolol afin de faire varier la relaxation. Ils mettent en évidence une forte corrélation entre les vitesses de déformations longitudinales durant la phase de RIV et la constante de temps τ ($r = 0.83$) validant cet indice échocardiographique comme indice de relaxation. Contrairement au DTi, la fréquence d'acquisition des images lors de l'évaluation par STE est moindre, comprise entre 60 et 80 Hz. De ce fait, il est possible d'obtenir ces vitesses de déformations durant la RIV uniquement dans des conditions standards de repos mais, dès que la FC augmente c'est-à-dire en condition d'exercice aigu ou bien suite à un exercice de type épuisant, nous ne disposons plus de suffisamment d'informations pour évaluer cet indice durant la RIV. Dans les études présentées par la suite, nous utiliserons préférentiellement les pics de vitesses de déformations systoliques et diastoliques respectivement comme indices de contractilité et de relaxation.

6.2 Les contraintes de cisaillement ventriculaires gauche

6.2.1 Définitions

En marge des déformations normales décrites précédemment, l'hétérogénéité de l'orientation des fibres autour du VG engendre des déformations internes au myocarde appelées contraintes de cisaillement. Il existe 3 types de contraintes de cisaillement : circonférentielles-radiales, radiales-longitudinales et circonférentielles-longitudinales (*Figure 9*). Les contraintes de cisaillement circonférentielles-longitudinales entraînent un mouvement de torsion du VG.



Ces contraintes de cisaillement peuvent être évaluées à partir de l'IRM cardiaque "taguée" (Rosen *et al.*, 2004). Cette méthode étant très onéreuse et peu disponible, l'échographie cardiaque représente une alternative intéressante dans l'évaluation des déformations myocardiques et des contraintes de cisaillement. L'évaluation des déformations myocardiques (Amundsen *et al.*, 2006) et des torsions ventriculaires gauche (Helle-Valle *et al.*, 2005) par STE ont été validées par rapport à des méthodes de références telles que l'IRM cardiaque taguée ou la sonomicrométrie. Dans une étude intéressante, Hui *et al.* (2008) ont évalués les contraintes de cisaillement circonférentielles-radiales par STE à partir de la différence de rotations entre les couches endocardiaque et épicaudique. Cette méthode n'a toutefois pas encore été validée à ce jour.

Les termes de rotations et torsions ventriculaires sont utilisés afin de définir les mouvements de vrille du VG au cours du cycle cardiaque. Ce mouvement de torsion du VG est obtenu à partir des mouvements de rotations opposées de la base et de l'apex. Le sens de rotation ou de torsion (horaire ou antihoraire) est défini en se plaçant à partir de l'apex. La rotation se définit comme l'angle de déplacement, au cours du cycle cardiaque, d'un point du myocarde par rapport au centre du VG en vue petit axe à partir de la fin de la diastole. Vue de l'apex, la base tourne dans le sens horaire alors que l'apex tourne dans le sens antihoraire. Les torsions ventriculaires sont définies comme la différence de rotation entre la base et l'apex par rapport à la distance entre les deux plans de rotation (Henson *et al.*, 2000). Le calcul de cet angle de torsion peut être réalisé par IRM cardiaque chez le sujet sain (Stuber *et al.*, 1999). Un indice de torsion peut aussi être calculé en échographie cardiaque à partir de la différence de rotation entre l'apex et la base :

$$\text{Torsion (}^\circ\text{)} = \text{Rotation Apicale} - \text{Rotation Basale}$$

Toutefois, cet indice de torsion ne prend pas en compte la distance entre les deux plans de coupe (rotations basales et apicales).

Le mouvement de torsion du VG résulte de la contraction des feuillets endocardique et éplicardique enroulé en double hélice autour du VG (*Figure 10*). D'un point de vue mécanique, le feuillet éplicardique étant situé plus loin du centre du VG que le feuillet endocardique, il possède un moment de force supérieur à celui-ci (*Figure 11*). L'activation du feuillet endocardique sans activation du feuillet éplicardique engendre des rotations basales et apicales et des torsions ventriculaires gauche opposées en début de systole puis, dès que le feuillet éplicardique est activé, les mouvements de rotations et torsion s'inversent de part son moment de force supérieur (Sengupta *et al.*, 2006b). D'un point de vue fonctionnel, cette torsion du VG permettrait une importante élévation des pressions ventriculaires avec un raccourcissement modeste des fibres musculaires et donc une dépense énergétique minimale (Gotte *et al.*, 2006). En diastole, un mouvement inverse de "détorsion" se produit essentiellement pendant la RIV, favorisant le remplissage proto-diastolique par une chute rapide des pressions intraventriculaire (effet succion) (*cf description page 32*).

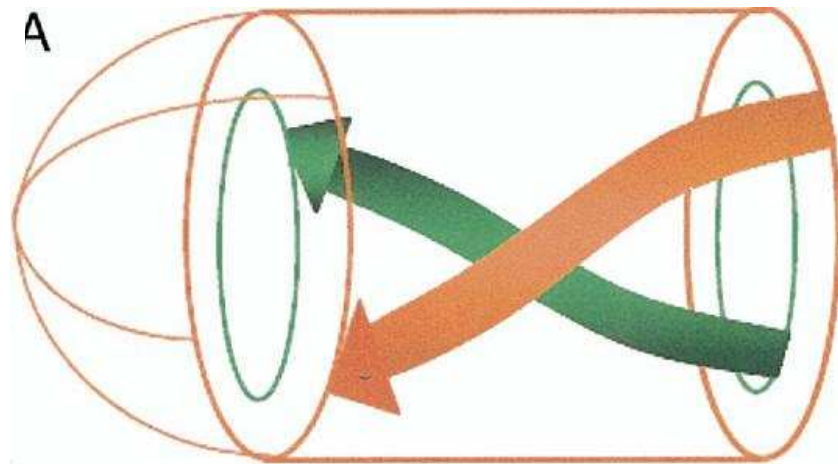


Figure 10 : Schématisation de la double hélice des feuillets endocardique (vert) et épïcardique (rouge) du ventricule gauche. D'après Thomas et al (2006) dans *JACC*.

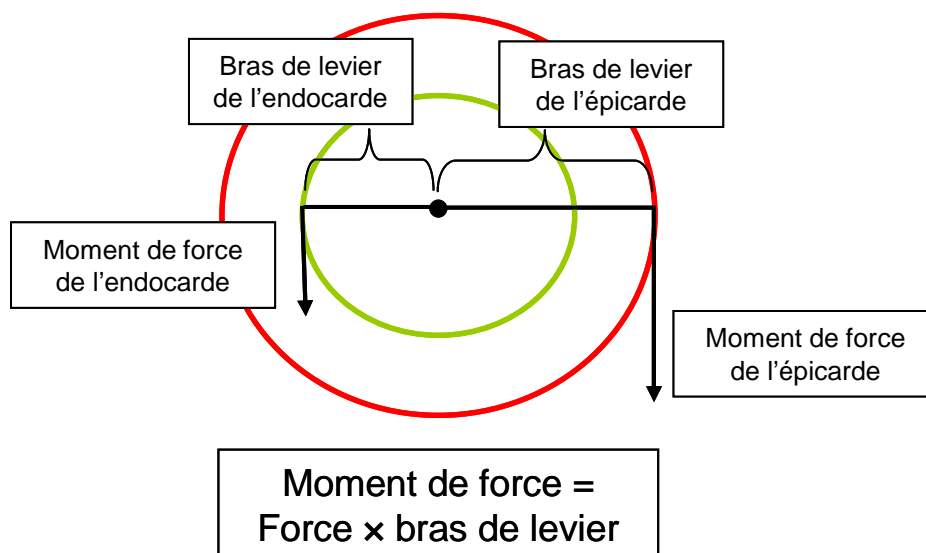


Figure 11 : Le moment de force développé par l'épïcarde (rouge) est supérieur à celui développé par l'endocarde (vert) car il possède un bras de levier supérieur à ce dernier. Par conséquent le mouvement global de la torsion du VG suit le mouvement de l'épïcarde.

6.2.2 Valeurs maximales de rotations et torsion ventriculaires gauche

Les valeurs maximales de rotation basale chez l'adulte sain sont négatives, de l'ordre de -3 à -5° selon les études. Les rotations apicales sont quant à elles positives chez l'homme sain et de l'ordre de 4 à 6° selon les études. Par conséquent, les torsions ventriculaires gauche se situent aux environ de 8 à 10° chez l'adulte sain sédentaire (Tableau 5).

	Méthode d'évaluation		Torsion	VT systolique
Notomi et al (2006) (n = 20)	TDI ($^\circ$; $rad.s^{-1}$)	Pic	11 ± 4	1.5 ± 0.5
		Délai	97 ± 6	42 ± 15
Fonseca et al (2003) (n = 15)	IRM ($^\circ$; $^\circ.s^{-1}$)	Pic	7.8 ± 0.9	74.3 ± 17.9
		Délai		
Helle-Valle et al (2005) (n = 29)	STE ($^\circ$)	Pic	14.5 ± 3.2	
		Délai		
Takeuchi et al (2006) (n = 57)	STE ($^\circ$; $^\circ.s^{-1}$)	Pic	6.7 ± 2.9	45.0 ± 18.6
		Délai	97 ± 11	53 ± 10
Zocalo et al (2008) (n = 10)	STE ($^\circ$)	Pic	5.6 ± 2.0	
		Délai	97 ± 4	
Van Dalen et al (2008) (n = 25)	STE ($^\circ$)	Pic	8.7 ± 2.1	
		Délai	94 ± 9	
Esch et al (2008) (n = 5)	STE ($^\circ$)	Pic	14.9 ± 2.4	
		Délai		
Burns et al (2008) (n = 33)	STE ($^\circ$; $^\circ.s^{-1}$)	Pic	8.9 ± 0.6	54.2 ± 5.6
		Délai		

VT systolique : vitesses de torsions systoliques ; TDI : Doppler Tissulaire ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; STE : Speckle tracking échocardiographie. Les unités des délais d'atteinte des pics sont exprimées en pourcentages de la durée de la systole.

Tableau 5 : Valeurs de torsions ventriculaires gauche chez l'homme sain en condition de repos ainsi que leurs délais d'atteinte

6.2.3 Cinétiques de rotations et torsion ventriculaires gauche pendant le cycle cardiaque

Au début de la systole, les rotations basales sont caractérisées par un mouvement antihoraire d'environ 3° lié à l'activation précoce du feuillet endocardique sans activation du feuillet épicardique. Ensuite, la contraction du feuillet épicardique entraîne une inversion des rotations basales pour atteindre environ -5° au moment de la fermeture des valves aortiques (AC). Au cours de la diastole, les rotations basales diminuent principalement durant la première moitié de la phase diastolique. (Figure 12)

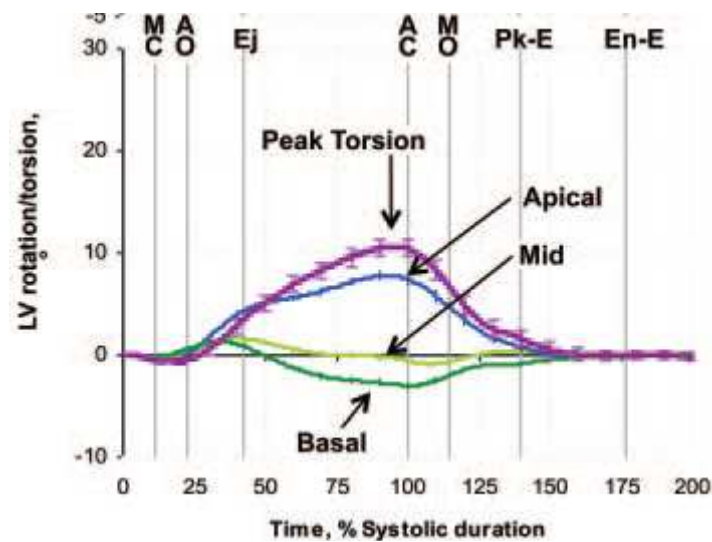


Figure 12 : Profil des rotations au niveau apical (bleu), basal (vert foncé) et médian (vert clair) ainsi que des torsions du VG (violet) chez des sujets sains en condition de repos. MC_fermeture des valves mitrales, AO_ouverture des valves aortiques, Ej_pic d'éjection, AC_fermeture des valves aortiques, MO_ouverture des valves mitrales, Pk-E_pic du remplissage passif, En-E_fin du remplissage passif. D'après Notomi et al, (2006) dans *Circulation*.

Le profil des rotations apicales est caractérisé par une rotation négative en début de systole liée à l'activation du feuillet endocardique sans activation du feuillet épicardique. Ensuite, la contraction du feuillet épicardique provoque une rotation rapide d'environ 3° dans le sens antihoraire. Cette rotation est suivie d'une phase de plateau durant la deuxième moitié de la systole pour arriver à une rotation apicale à l'AC d'environ 4 à 5° . La diastole est caractérisée par une diminution rapide et très précoce des rotations apicales, juste après la fin de la systole. (*Figure 12*)

Au global, l'angle de torsion est positif signifiant que la torsion se réalise dans le sens antihoraire. Au cours du cycle cardiaque, le profil de torsion se caractérise par un mouvement horaire d'environ -1° en début de systole lié à l'activation précoce du feuillet endocardique. La contraction du feuillet épicardique entraîne une inversion du profil de torsion pour arriver à l'AC à une torsion d'environ 10° chez l'adulte sain (Stuber *et al.*, 1999; Sengupta *et al.*, 2006b). D'un point de vue fonctionnel, la torsion ventriculaire gauche permettrait non seulement une élévation importante des pressions ventriculaires avec un raccourcissement modeste des fibres musculaires et donc une dépense énergétique minimale (Gotte *et al.*, 2006) mais aussi et surtout, un emmagasinement de forces élastiques au sein du muscle cardiaque (Notomi *et al.*, 2006a; Notomi *et al.*, 2008).

La diastole est caractérisée par un mouvement de "détorsion" rapide et brutal durant le premier quart de la diastole. Cette détorsion dépend non seulement de la relaxation des cardiomyocytes mais aussi de la restitution de forces élastiques emmagasinées dans la torsion durant la systole (Rademakers *et al.*, 1992; Notomi *et al.*, 2006a). Ces forces élastiques sont emmagasinées au niveau de composantes telles que la titine (Helmes *et al.*, 2003; Granzier *et*

al., 2005) mais aussi au sein même des feuillets myocardiques (Waldman *et al.*, 1988; Ashikaga *et al.*, 2004). Vers la fin de la systole, l'énergie emmagasinée est relâchée provoquant le mouvement de "détorsion" (rotation horaire de la base et anti-horaire de l'apex). L'ensemble de ces mécanismes crée un véritable couplage entre la phase systolique et la phase diastolique. Dans des conditions de repos chez l'adulte sain, environ 40% de la détorsion a lieu pendant la RIV, c'est-à-dire avant le début du remplissage (Notomi *et al.*, 2006a) (Figure 13). Cette détorsion permet une diminution rapide des pressions dans le VG (Notomi *et al.*, 2008). Cette diminution commence par l'apex entraînant la création d'un gradient de pression intraventriculaire (PIV) entre la base et l'apex puis d'un gradient de pression entre l'AG et le VG. L'ensemble de ces mécanismes sont responsables de l'effet "suction" du sang vers le VG, facteur clé du remplissage passif (Nikolic *et al.*, 1988).

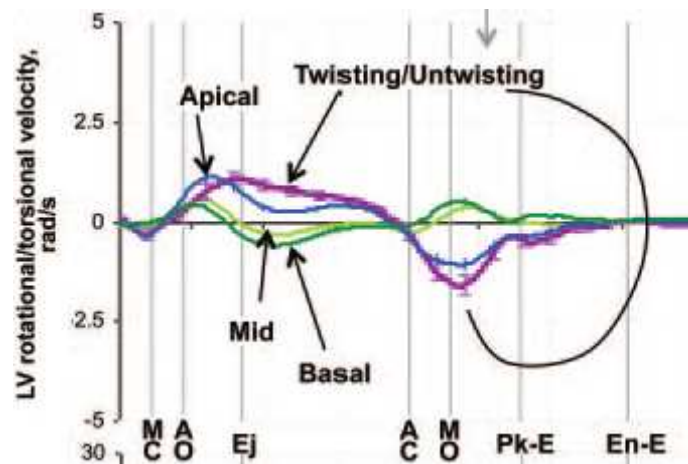


Figure 13 : Profil des vitesses de rotations au niveau apical (bleu), basal (vert foncé) et médian (vert clair) ainsi que des vitesses de torsions (violet) du VG chez des sujets sains en condition de repos. MC_fermeture des valves mitrales, AO_ouverture des valves aortiques, Ej_pic d'éjection, AC_fermeture des valves aortiques, MO_ouverture des valves mitrales, Pk-E_pic du remplissage passif, En-E_fin du remplissage passif. D'après Notomi *et al.*, (2006) dans *Circulation*.

6.2.4 Indices fonctionnels dérivés de la torsion ventriculaire gauche

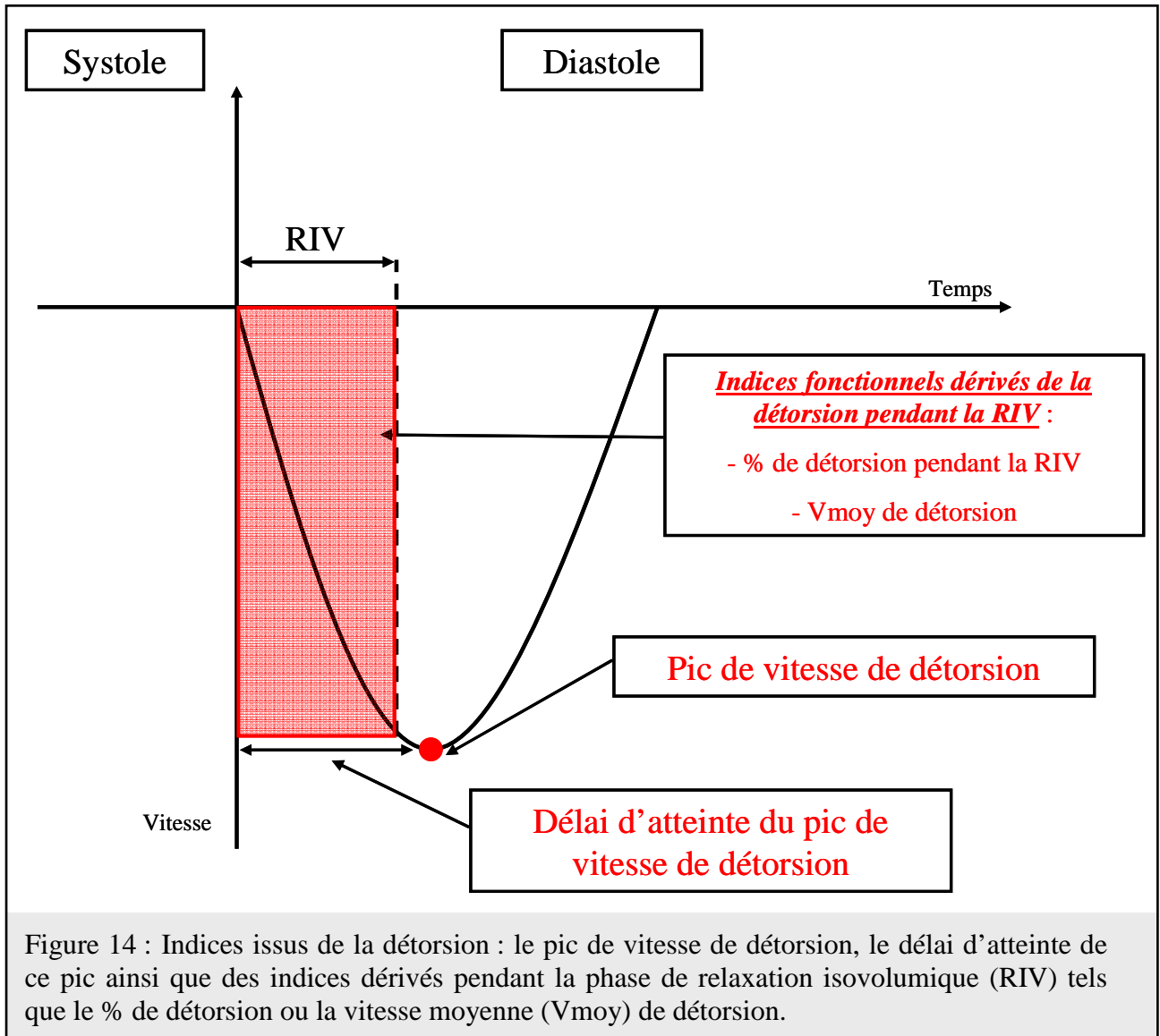
Ce mouvement de torsion du VG possède des répercussions fonctionnelles importantes. L'angle maximal de rotation apicale a été validé comme un bon indice de contractilité car significativement corrélé à la dérivée positive de PIV (+dP/dt) (Kim *et al.*, 2009). Au cours de la diastole, les vitesses maximales de détorsion peuvent être utilisées comme indice de relaxation car elles ont été montrées comme corrélées à la constante de temps Tau (τ) (Dong *et al.*, 2001). Plus récemment, Notomi *et al.* (2008), à partir d'une étude expérimentale menée chez le chien, ont mesuré les torsions du VG par échographie cardiaque en parallèle des PIV sous différentes conditions (infusion dobutamine et esmolol). Ils confortent les travaux de Dong *et al.* (2001) mais vont plus loin en montrant qu'il existe une relation linéaire entre les vitesses maximales de détorsion et le gradient de PIV. Or ce gradient de PIV est le facteur clé du remplissage ventriculaire gauche. Par conséquent, il apparaît que la détorsion représente un déterminant majeur du remplissage ventriculaire gauche.

Les vitesses maximales de détorsion et leur séquence d'apparition pendant la diastole constituent des éléments déterminants de la fonction diastolique (Tableau 6). Takeuchi *et al.* (2006) ont mis en avant un retard du pic de vitesse de détorsion au cours du processus de vieillissement entraînant une diminution de l'efficacité de l'effet suction. Ce résultat montre que la caractérisation temporelle de la détorsion est importante dans la fonction diastolique. Dans ce contexte, en plus de la vitesse maximale de détorsion et de son délai d'atteinte au cours de la phase diastolique, le pourcentage de détorsion durant la RIV calculé à partir de la formule : $[(\text{Torsion fin systole} - \text{torsion fin RIV}) / \text{torsion fin systole}] \times 100$, ainsi que la vitesse moyenne de détorsion durant la RIV calculée à partir de la formule : $(\text{torsion fin systole} - \text{torsion fin RIV}) / \text{temps de RIV}$, sont des indices également utilisés dans la

littérature pour caractériser le lien entre détorsion et fonction diastolique (Notomi *et al.*, 2006a; Notomi *et al.*, 2006b; Takeuchi *et al.*, 2006; Esch *et al.*, 2009). L'évaluation de ces paramètres permettent donc de comprendre très finement le lien torsion – détorsion et les mécanismes sous jacents de la fonction diastolique (*Figure 14*).

	Méthode d'évaluation		VT diastolique
Notomi et al (2006) (n = 20)	DTi (rad.s ⁻¹)	Pic	-2.0 ± 0.7
		Délai	117 ± 11
Fonseca et al (2003) (n = 15)	IRM (°.s ⁻¹)	Pic	91.1 ± 15.5
		Délai	
Takeuchi et al (2006) (n = 57)	STE (°.s ⁻¹)	Pic	-58.4 ± 23.4
		Délai	119 ± 5
Esch et al (2008) (n = 5)	STE (rad.s ⁻¹)	Pic	-1.6 ± 0.6
		Délai	
Burns et al (2008) (n = 33)	STE (°.s ⁻¹)	Pic	-56.3 ± 7.9
		Délai	
VT diastolique : pic de vitesses de "détorsion" ; DTi : Doppler Tissulaire ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; STE : Speckle tracking échocardiographie. Les unités des délais d'atteinte des pics sont exprimées en pourcentages de la durée de la systole.			

Tableau 6 : Valeurs des vitesses maximales de détorsion et leurs délais d'atteinte chez l'homme sain en condition de repos.



Synthèse

Chez les sujets sains, la fonction cardiaque a principalement été étudiée par échographie cardiaque. Toutefois ces évaluations fonctionnelles se basent principalement sur des évaluations hémodynamiques globales, ne permettant pas d'évaluer les propriétés intrinsèques de contractilité et relaxation myocardiques.

Récemment, des avancées technologiques dans le domaine de l'imagerie médicale ont permis la mise au point d'un nouvel outil échocardiographique basé sur la poursuite des signatures acoustiques (ou Speckle Tracking Echocardiographie, STE). Celui-ci permet une évaluation des déformations à partir d'images bi-dimensionnelles et son application sur différentes incidences permet d'appréhender la mécanique cardiaque. Le STE nous permet d'évaluer, d'une part, les propriétés de contractilité et relaxation à partir des déformations myocardiques et d'autre part, les mécanismes sous jacents à la fonction diastolique à partir de l'étude du mouvement de torsion – détorsion.

Dans ce contexte, l'ensemble des études de cette thèse utilisera le STE afin d'aller plus loin dans l'étude de la fonction ventriculaire gauche. L'évaluation des déformations myocardiques et surtout du mouvement de torsion durant la systole et détorsion durant la diastole nous permettra de mieux comprendre les mécanismes sous jacents à la fonction systolique et diastolique ventriculaire gauche.

DEUXIEME PARTIE

Effet de l'exercice aigu sur la fonction ventriculaire gauche

1. Généralités

Au cours d'une épreuve d'exercice musculaire d'intensité croissante, le système cardiovasculaire s'adapte afin d'apporter l'O₂ et les nutriments nécessaires au fonctionnement des muscles en activité. La relation qui unit le système cardiovasculaire à la consommation d'oxygène (VO₂) a été décrite par Fick en 1870 :

$$VO_2 = Q_c \times DAV-O_2$$

où le Q_c représente le débit cardiaque et la différence artério-veineuse en O₂ (DAVO₂) représente la capacité d'utilisation de cet O₂ par ces tissus actifs.

Chez l'adulte sain jeune, au cours d'un exercice d'intensité progressive le Q_c augmente régulièrement jusqu'à l'exercice maximal (Ekblom *et al.*, 1968; Matsuda *et al.*, 1983; Higginbotham *et al.*, 1986; Gledhill *et al.*, 1994; Rowland, 2009). Le Q_c correspond au produit de la FC et du VES. Alors que la FC augmente progressivement avec l'intensité d'exercice, l'évolution du VES est caractérisée par deux phases distinctes. Le VES augmente du repos jusqu'à environ 40 à 50% de la puissance maximale aérobie (Higginbotham *et al.*, 1986; Gledhill *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996), puis stagne jusqu'au maximum (Gledhill *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996) (*Figure 15*). Toutefois, quelques études ont montré une baisse du VES pour des intensités proches du maximum (Higginbotham *et al.*, 1986). Cette diminution peut être expliquée par une diminution drastique du temps de diastole qui, malgré l'augmentation de la relaxation et du retour veineux, engendre une baisse du remplissage ventriculaire gauche et par conséquent du VES.

L'objectif de cette deuxième partie de thèse est de présenter les mécanismes d'adaptations du VES au cours d'un test d'intensité progressive et croissante chez l'adulte sain.

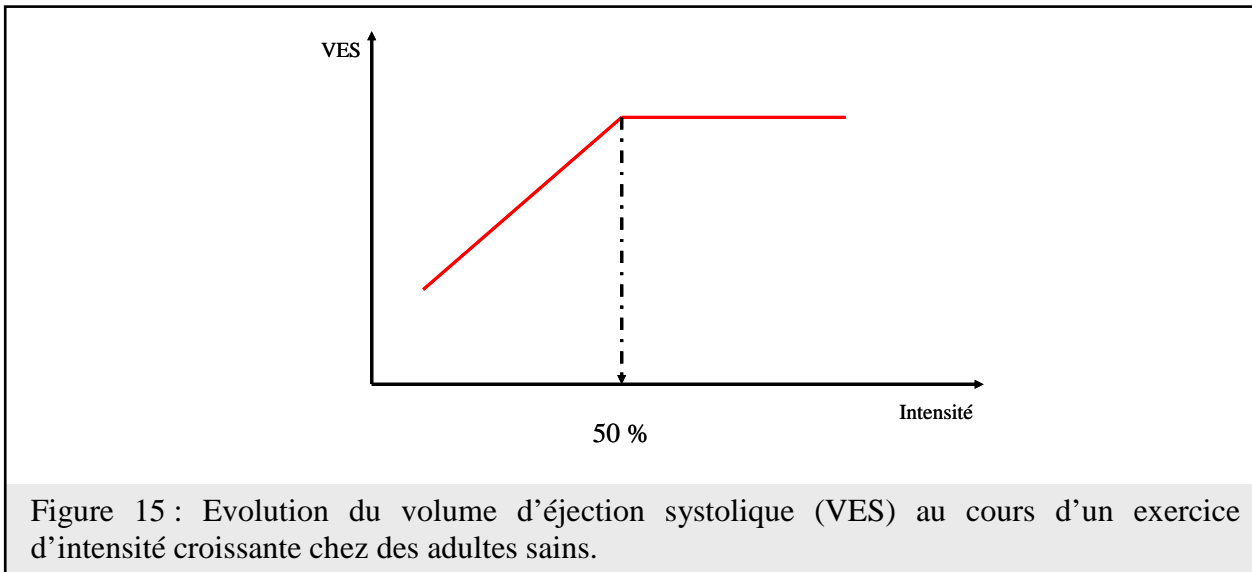


Figure 15 : Evolution du volume d'éjection systolique (VES) au cours d'un exercice d'intensité croissante chez des adultes sains.

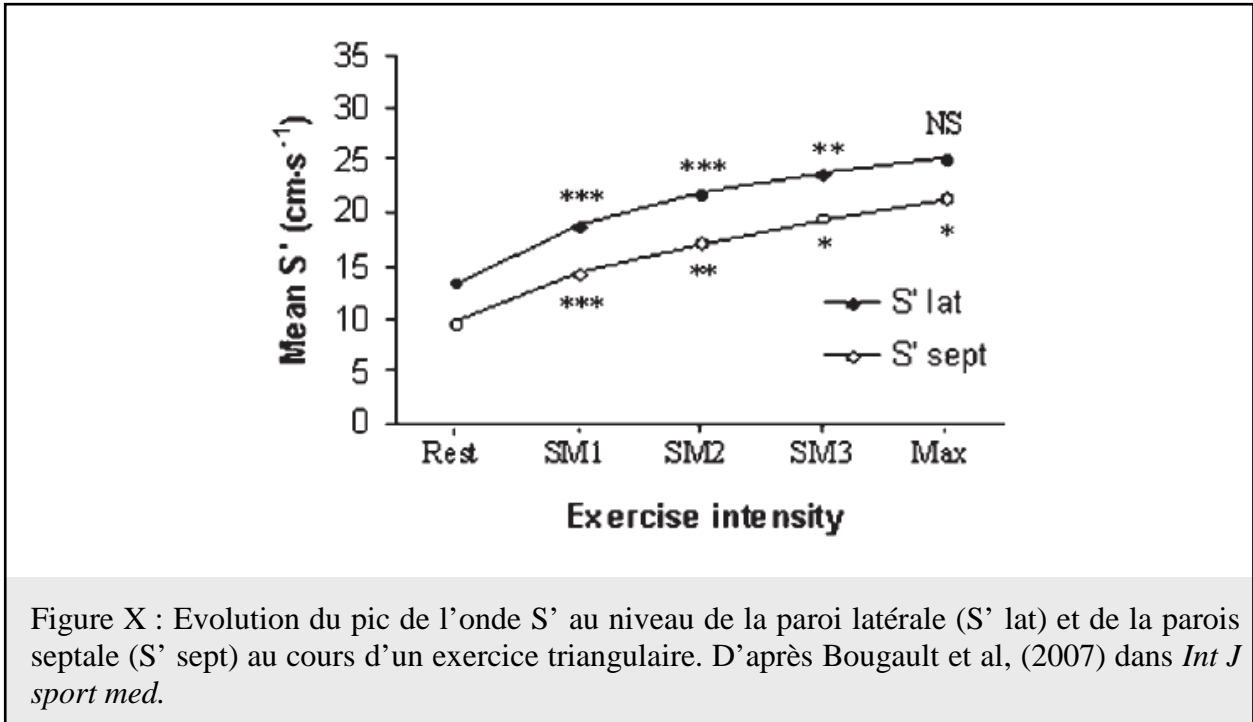
2. Effet de l'exercice aigu sur la fonction ventriculaire gauche

2.1 La fonction systolique globale

L'éjection est à la fois dépendante de la contractilité intrinsèque des fibres myocardiques, du pré-étirement de ces mêmes fibres (mécanisme de Franck Starling) et de la post-charge cardiaque. Dans cette partie nous allons décrire la cinétique d'adaptation à l'effort de ces différents paramètres chez le jeune adulte sain.

A l'effort, la FE augmente régulièrement avec l'intensité d'effort passant d'environ 60-65% au repos à 70-75% à l'exercice maximal (Matsuda *et al.*, 1983; Di Bello *et al.*, 1996) et la FR d'environ 30-35% au repos à 40-45% à l'exercice maximal. Peu d'informations sont disponibles concernant l'évolution de l'onde S' (indice de contractilité) par DTi. Toutefois, les quelques travaux disponibles décrivent une augmentation progressive du pic de l'onde S'

au niveau des parois septale et latérale avec l'intensité d'exercice (Quintana *et al.*, 2004; Bougault *et al.*, 2008).



La post-charge correspond à la force appliquée sur les parois du ventricule gauche après le début de la contraction. Une diminution de la post-charge influence donc positivement la vidange cardiaque. Chez l'adulte sain, elle peut être appréciée indirectement à partir des résistances vasculaires périphériques (RVP) et du stress pariétal en fin de systole (σ_{es}) (Reichek 1982). σ_{es} peut être estimé à partir de la formule suivante :

$$\sigma_{es} = (0.334 \times P_{syst} \times DTS) / [PP_{syst} \times (1 + (PP_{syst} / DTS))]$$

où P_{syst} représente la pression artérielle systolique, DTS représente le diamètre télé-systolique et PP_{syst} représente l'épaisseur de la paroi postérieure en fin de systole. Les RVP peuvent être estimée à partir du Qc et des pressions artérielles moyennes (P_{moy}) selon la relation définie par

Poiseuille :

$$RVP = P_{\text{moy}} \times Qc^{-1}$$

Lors d'un exercice triangulaire, les RVP diminuent progressivement (Higginbotham *et al.*, 1986; Nottin *et al.*, 2002) permettant donc de faciliter la vidange cardiaque et donc l'apport de sang au niveau des muscles en activités en condition d'exercice.

2.2 La fonction diastolique globale

Chez l'adulte sain, le VTD augmente en début d'exercice traduisant une amélioration du remplissage puis diminue légèrement jusqu'à l'exercice maximal (Di Bello *et al.*, 1996; Caso *et al.*, 2000; Schmidt-Trucksass *et al.*, 2001). Cette diminution du remplissage cardiaque lors de hautes intensités peut s'expliquer par une diminution importante du temps de diastole ne permettant pas au VG de se remplir convenablement (Rowell, 1993).

En condition d'exercice, de part la réduction du temps de diastole, le pattern de remplissage est modifié. Une augmentation progressive du pic de l'onde E est observée avec l'augmentation de l'intensité d'exercice (Ha *et al.*, 2003; Stoylen *et al.*, 2003; Chung & Kovacs, 2006; Yan *et al.*, 2007; Bougault *et al.*, 2008). De plus, avec l'augmentation de la FC, l'onde A fusionne avec l'onde E. De manière similaire, l'onde E' augmente également régulièrement avec l'intensité d'exercice (Ha *et al.*, 2003; Stoylen *et al.*, 2003; Quintana *et al.*, 2004; Chung & Kovacs, 2006; Yan *et al.*, 2007; Bougault *et al.*, 2008) traduisant probablement, une amélioration progressive de la relaxation myocardique avec l'intensité d'exercice même si l'onde E' reste en partie dépendante de la pré-charge (Dincer *et al.*, 2002) qui est augmentée à l'effort. Une fusion se retrouve également entre les ondes E' et A' évaluées par DTi.

2.3 Bilan

La cinétique d'adaptation du VES à l'effort chez le sujet sain se caractérise par une phase d'augmentation jusqu'à environ 40 à 50% de la puissance maximale aérobie suivie d'une phase de plateau (*Figure 16*). Cette cinétique particulière résulte de mécanismes d'adaptations spécifiques. Durant la systole, l'augmentation de la FE et de l'onde S' traduisent des améliorations de contractilité. Durant la diastole, l'amélioration progressive du pic de l'onde E' suggère une amélioration de la relaxation. Toutefois, le remplissage ventriculaire gauche tend à diminuer lorsque l'intensité devient élevée, et cela malgré l'amélioration des propriétés de relaxation. Cette diminution semble principalement liée à la diminution importante du temps de diastole.

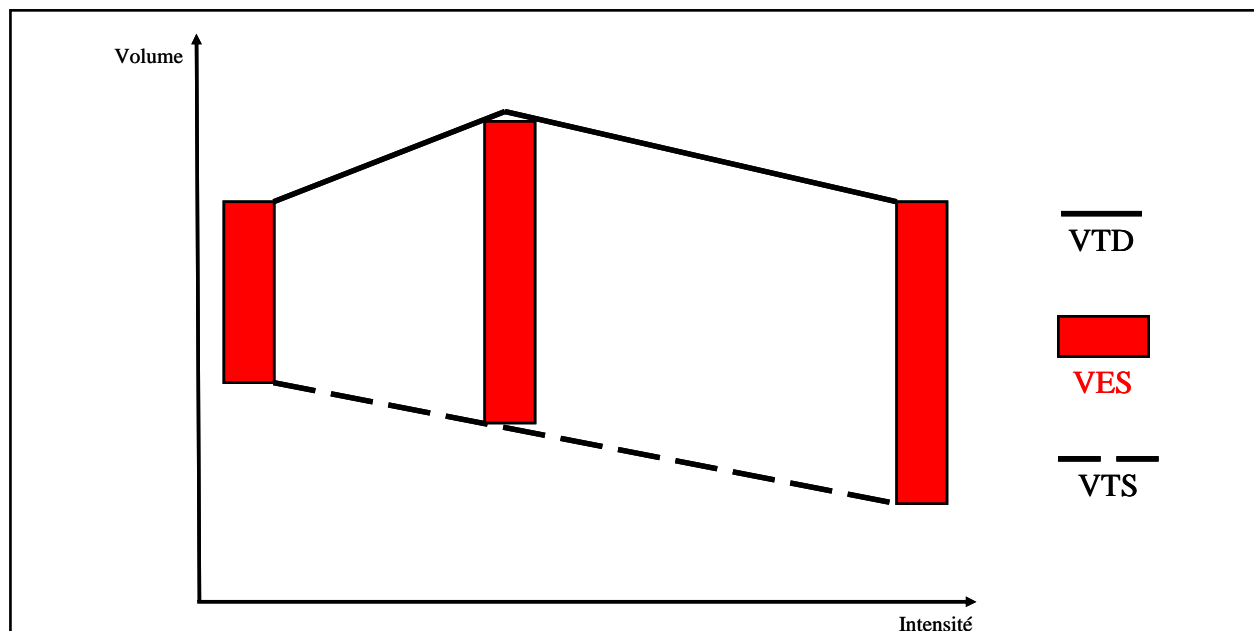


Figure 16 : Schéma de synthèse concernant l'évolution des volumes télé-diastolique (VTD), télé-systolique (VTS) et d'éjection systolique (VES) lors d'un exercice triangulaire.

3. Effet de l'exercice aigu sur la mécanique ventriculaire gauche

L'évaluation des déformations myocardiques à l'effort a peu été étudiée à ce jour. Il est impossible d'utiliser l'IRM cardiaque (méthode de référence) en condition d'exercice de part la difficulté à utiliser un ergomètre dans ce type d'appareil, mais aussi de part sa faible fréquence d'acquisition (environ 45 Hz). Grâce à une fréquence d'acquisition plus élevée (100 – 150 Hz) le DTi a été utilisé à l'effort (Quintana *et al.*, 2004; Notomi *et al.*, 2005). Toutefois, ce type d'évaluation est limité par la nécessité d'une analyse dans la direction du tir Doppler. Dans ce contexte, le STE représente une alternative intéressante car il permet d'évaluer l'ensemble des déformations myocardiques en condition d'exercice sous maximal (jusqu'à environ 120 à 130 bpm) (Burns *et al.*, 2008a; Esch *et al.*, 2009).

3.1 Les déformations myocardiques ventriculaires gauche

A ce jour, aucune étude n'a évaluée les cinétiques d'adaptation des déformations myocardiques lors d'un exercice progressif chez le sujet jeune sain. Esch *et al.* (2009) ont évalué les déformations myocardiques normales par STE lors d'un test rectangulaire et montrent des augmentations de l'ensemble des déformations (longitudinales, circonférentielles et radiales). Les pics de déformations longitudinales passent de -11.8 ± 2.1 % au repos à -16.9 ± 3.2 % à l'effort, les pics de déformations circonférentielles passent de -15.9 ± 2.7 % au repos à -21.8 ± 2.9 % à l'effort et enfin, les pics de déformations radiales passent de 23.3 ± 0.4 % au repos à 36.0 ± 6.4 % à l'effort. Cette même étude rapporte une augmentation concomitante des pics de vitesses de déformations systoliques et diastoliques

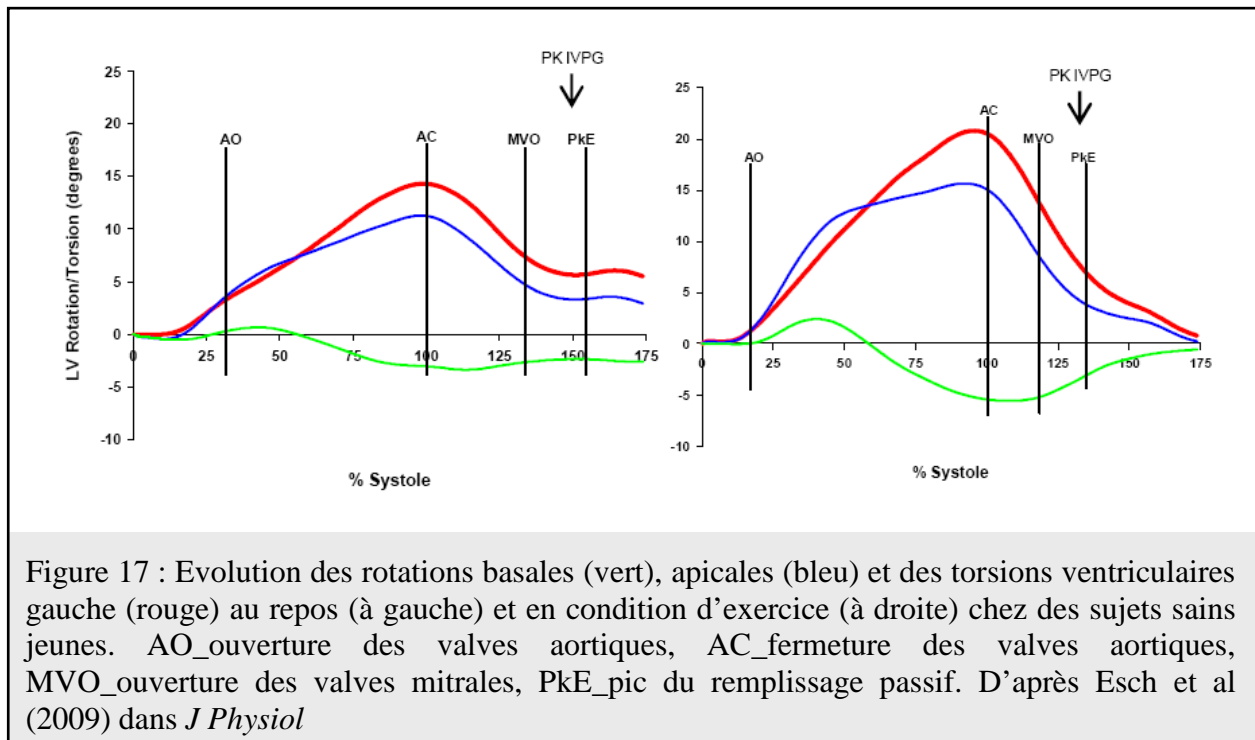
(Tableau 7). Quintana *et al.* (2004) ont évalué les déformations longitudinales et circonférentielles par DTi lors d'un test triangulaire chez le sujet âgé (âge : 69 ± 7 ans). De manière intéressante, ils mettent en évidence une hétérogénéité dans la réponse à l'effort. Alors que les déformations circonférentielles augmentent progressivement, les déformations longitudinales stagnent dès le premier palier d'effort.

Vitesses de déformations ($\%.s^{-1}$)	Repos	Exercice
<i>Systole</i>		
Longitudinales	-0.8 \pm 0.2	-1.4 \pm 0.3
Circonférentielles	-1.1 \pm 0.1	-1.9 \pm 0.3
Radiales	1.2 \pm 0.2	2.4 \pm 0.5
<i>Diastole</i>		
Longitudinales	0.8 \pm 0.2	1.6 \pm 0.2
Circonférentielles	1.2 \pm 0.2	2.4 \pm 0.2
Radiales	-1.5 \pm 0.3	3.0 \pm 0.6

Tableau 7 : Valeurs des pics de vitesses de déformations systoliques et diastoliques au niveau longitudinal, circonférentiel et radial en condition de repos et à l'exercice obtenues par Esch *et al.* (2009).

3.2 Les torsions ventriculaires gauche

Aucune étude n'a évalué les cinétiques d'adaptation des torsions ventriculaires gauche lors d'un exercice progressif. Seulement trois études à ce jour ont évalué les torsions ventriculaires gauche lors d'un test rectangulaire chez des transplantés cardiaques (Esch *et al.*, 2009), des sujets âgés (Burns *et al.*, 2008a) et des sujets ayant des cardiopathies hypertrophiques (Notomi *et al.*, 2006a). L'étude la plus complète dans l'évaluation du mécanisme de torsion – détorsion est celle de Notomi *et al.* (2006). Cette étude montre une augmentation de la torsion de $11 \pm 4^\circ$ au repos à $24 \pm 8^\circ$ en condition d'exercice (FC : 112 ± 10 bpm). Cette augmentation à l'effort est liée majoritairement à une augmentation des rotations apicales ($9 \pm 3^\circ$ à $19 \pm 7^\circ$) et minoritairement à celle des rotations basales ($-3 \pm 2^\circ$ à $-7 \pm 4^\circ$). Les cinétiques de rotations et torsions pendant le cycle cardiaque sont similaires au repos et à l'effort (*Figure 17*), les pics se situant en fin de systole (aux alentours de 90 à 100% de la systole). La diastole est associée à une diminution rapide et précoce des rotations apicales et de la torsion, puis une diminution plus progressive de rotations basales.



La détorsion en début de diastole joue un rôle clé dans le remplissage cardiaque. Elle est liée non seulement à la relaxation des fibres myocardiques mais aussi à la restitution des forces élastiques emmagasinées durant la systole (Nikolic *et al.*, 1988; Notomi *et al.*, 2008). Les résultats montrent une augmentation des vitesses maximales de détorsion à l'effort (Notomi *et al.*, 2006a; Burns *et al.*, 2008a) traduisant donc une amélioration de la relaxation et/ou des forces emmagasinées lors de la torsion (Notomi *et al.*, 2006a). De plus, Notomi *et al.* (2006) ont mis en évidence que la détorsion jouait un rôle fondamental dans la mécanique ventriculaire gauche en condition d'exercice. En effet, alors que les vitesses de déformations longitudinales et radiales diastoliques augmentent à l'effort de respectivement 40% et 82%, les vitesses maximales de détorsion augmentent de 197% (Figure 18).

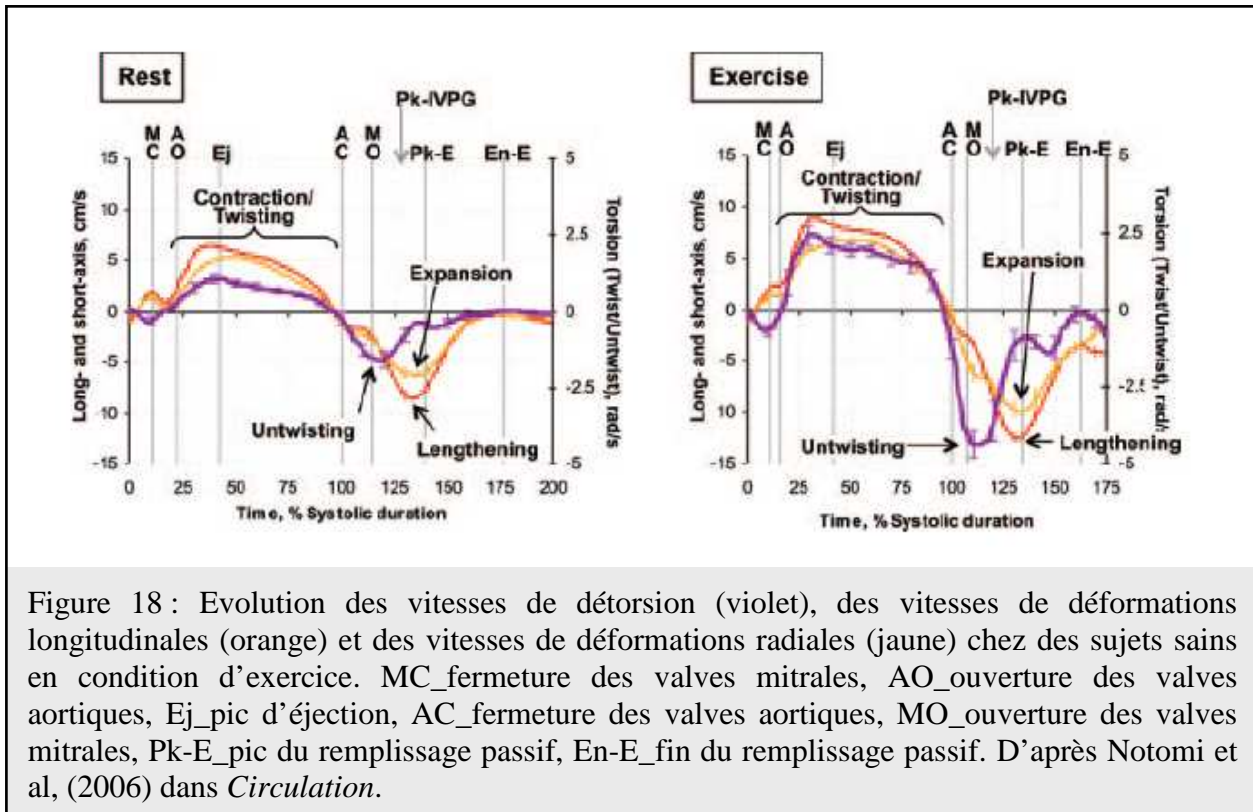


Figure 18 : Evolution des vitesses de détorsion (violet), des vitesses de déformations longitudinales (orange) et des vitesses de déformations radiales (jaune) chez des sujets sains en condition d'exercice. MC_fermeture des valves mitrales, AO_ouverture des valves aortiques, Ej_pic d'éjection, AC_fermeture des valves aortiques, MO_ouverture des valves mitrales, Pk-E_pic du remplissage passif, En-E_fin du remplissage passif. D'après Notomi et al, (2006) dans *Circulation*.

3.3 Bilan

Les quelques études disponibles à ce jour à l'effort rapportent une augmentation des déformations et torsions ventriculaires gauche. De manière très intéressante, Notomi *et al.* (2006) ont montré que les vitesses maximales de détorsion augmentaient plus à l'effort que les vitesses de déformations longitudinales et radiales mettant en avant le rôle prépondérant de la détorsion dans le remplissage ventriculaire gauche en condition d'exercice. Toutefois, aucune donnée n'est disponible concernant les cinétiques d'adaptations des déformations myocardiques et des torsions ventriculaires gauche chez le sujet sain jeune lors d'un exercice

progressif. Or, l'évaluation de l'ensemble de ces paramètres mécaniques permettrait de mieux comprendre les mécanismes responsables de la cinétique spécifique du VES et du remplissage ventriculaire gauche lors d'un exercice d'intensité croissante.

Synthèse

Au cours d'un test triangulaire, la fonction systolique augmente progressivement alors que la fonction diastolique apparait comme le facteur limitant de la performance ventriculaire gauche. En effet, lorsque la FC s'élève, la diminution du temps de diastole entraîne une diminution du remplissage.

A notre connaissance, la cinétique d'adaptation de la mécanique ventriculaire gauche au cours d'un exercice d'intensité croissante n'a encore jamais été évaluée. Or, les déformations myocardiques mais aussi et surtout la torsion ventriculaire gauche jouent un rôle important dans la fonction cardiaque. En effet, le mouvement de détorsion représente un facteur clé du remplissage en condition d'exercice favorisant la diminution des pressions dans le VG en proto-diastole. Dans ce contexte, l'évaluation de la cinétique d'adaptation des paramètres mécaniques ventriculaires gauche, incluant la torsion, lors d'un test triangulaire permettrait de mieux comprendre les facteurs mécaniques conditionnant le remplissage ventriculaire gauche et donc le VES à l'effort.

Présentation de l'étude 1

Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects
The Key Role of Torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling

Grégory Doucende, MS; Iris Schuster, MD, PhD; Thomas Rupp, PhD; Aliona Startun, MD; Michel Dautat, MD, PhD; Philippe Obert, PhD; Stéphane Nottin, PhD

L'objectif de notre première étude a été de décrire les cinétiques d'adaptations des paramètres mécaniques ventriculaires gauche (déformations myocardiques et torsion) au cours d'un exercice d'intensité croissante. Nous avons émis les hypothèses, d'une part, que la détorsion augmente progressivement en parallèle de l'augmentation de l'angle de torsion et d'autre part, que l'amplitude et le délai d'apparition de l'ensemble des événements mécaniques durant la diastole s'adapte dans le but de préserver le remplissage du VG malgré la diminution du temps de diastole. Pour cela nous avons effectué des épreuves triangulaires comprenant trois paliers d'exercice sous maximaux d'intensité croissante chez 20 sujets sédentaires âgés entre 20 et 30 ans. Les exercices ont été réalisés sur un ergocycle spécifique. Une échographie cardiaque comprenant une évaluation fonctionnelle ventriculaire gauche par DTi et STE a été réalisée au repos et à chaque palier d'exercice.

TROISIEME PARTIE

*Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche
au repos*

1. Généralités

Depuis l'avènement de la physiologie de l'exercice, les chercheurs se sont beaucoup intéressés aux adaptations cardiaques induites par une pratique physique régulière. L'entraînement aérobie est associé à des adaptations morphologiques et fonctionnelles ventriculaires gauche que l'on résume sous le nom de "cœur d'athlète". L'objectif de cette partie est de décrire ces adaptations morphologiques et fonctionnelles de repos.

2. Effet de l'exercice chronique sur la morphologie ventriculaire gauche

Le "cœur d'athlète" se caractérise, au plan morphologique, par une hypertrophie ventriculaire gauche harmonieuse. Cette hypertrophie a largement été décrite dans la littérature (Keul *et al.*, 1981; Colan *et al.*, 1987; Pluim *et al.*, 2000; D'Andrea *et al.*, 2002; Pelliccia *et al.*, 2002) et est associée à une augmentation des diamètres (DTD et DTS) et volumes ventriculaires (VTD et VTS) (Colan *et al.*, 1987; Brandao *et al.*, 1993; Schairer *et al.*, 1993; Di Bello *et al.*, 1996; Pluim *et al.*, 2000) ainsi qu'un épaissement pariétal sans modification du rapport épaisseur pariétale / diamètre cavitaire (hypertrophie dite "excentrique"). Des valeurs morphologiques ventriculaires gauche de sportifs entraînés en endurance sont rapportées dans le tableau 8. Chez des sportifs très entraînés le DTD peut être supérieur à 60 mm et l'épaisseur des parois septales et latérales se situe aux environs de 11 à 12 mm.

	Niveau d'entraînement	DTD	DTS	Paroi postérieure	Septum
Pluim et al (2000) (<i>n</i> = 413)		53.7		10.3	10.5
D'Andrea et al (2002) (<i>n</i> = 25)	15 à 20 h/sem	52 ± 3	29 ± 2	11 ± 1	12 ± 1
Pelliccia et al (2002) (<i>n</i> = 40)	JO	61.2 ± 2.9	39.4 ± 2.9	10.8 ± 0.8	12.0 ± 1.3

DTD : diamètre télé-diastolique du ventricule gauche exprimé en millimètres ; DTS : diamètre télé-systolique du ventricule gauche exprimé en millimètres ; Paroi postérieure : épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche en fin de diastole exprimé en millimètres ; Septum : épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole exprimé en millimètres ; Niveau d'entraînement : représente le niveau d'entraînement de la population dans l'étude ; JO : athlètes préparant les Jeux Olympiques.

Tableau 8 : Paramètres morphologiques ventriculaires gauche chez le sportif entraîné en endurance

3. Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche au repos

Chez le sportif entraîné en endurance le Qc de repos est similaire à celui de l'adulte sain sédentaire. Il se situe aux alentours de 5 à 6 L.min⁻¹ (Claessens *et al.*, 2001; Nottin *et al.*, 2002). Toutefois, il résulte chez le sportif, d'un VES de repos supérieur associé à une bradycardie (Claessens *et al.*, 2001; Whyte *et al.*, 2008).

3.1 La fonction systolique globale

La quasi-totalité des études échocardiographiques ne rapporte aucune différence de FE ou FR de repos entre des sportifs entraînés en endurance et des sujets sédentaires (Matsuda *et al.*, 1983; Di Bello *et al.*, 1996; Pluim *et al.*, 2000; Pelliccia *et al.*, 2002). A titre d'exemple, une méta-analyse de Pluim *et al.* (2000) rapporte des FE et des FR similaires entre des sportifs et des sujets sédentaires (*respectivement*, 68.8 % *versus* 67.2 % pour la FE et 34.4 % *versus*

34.2 % pour FR, $n = 413$). Ces données sont confirmées par les études utilisant le DTi qui ne rapportent pas de modification de l'onde S' avec l'entraînement (Caso *et al.*, 2000; Poh *et al.*, 2008).

3.2 La fonction diastolique globale

Au repos, l'entraînement aérobie engendre une augmentation de VTD (Colan *et al.*, 1987; Di Bello *et al.*, 1996; Pluim *et al.*, 2000; Claessens *et al.*, 2001). Cette amélioration du VTD peut être liée d'une part à l'hypertrophie du VG mais aussi à l'amélioration des paramètres influençant le remplissage tels que les propriétés de relaxation myocardique ou encore, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la torsion et le retour élastique associé pendant la diastole.

A partir de l'évaluation des flux transmitraux, l'hypertrophie physiologique du sportif est généralement associée à un remplissage (onde E) normal (Di Bello *et al.*, 1996; Sadaniantz *et al.*, 1996; Caso *et al.*, 2000; Schmidt-Trucksass *et al.*, 2001; Triposkiadis *et al.*, 2002; Baldi *et al.*, 2003) voire amélioré (Levy *et al.*, 1993). Le rapport E/A est quant à lui supérieur lié à une baisse de l'onde A (Finkelhor *et al.*, 1986; Di Bello *et al.*, 1996; Schmidt-Trucksass *et al.*, 2001) concomitante à la bradycardie (Benjamin *et al.*, 1992).

Les effets de l'exercice chronique sur le pic de l'onde E' ne sont, là encore, pas tranchés au sein de la littérature scientifique. Alors que certaines études ne rapportent pas de modifications du pic E' (Schmidt-Trucksass *et al.*, 2001; Baldi *et al.*, 2003; Tumuklu *et al.*, 2008), d'autres montrent des améliorations du pic E' chez le sportif entraîné en endurance (Palka *et al.*, 1999; Caso *et al.*, 2000; Vinereanu *et al.*, 2002; Nottin *et al.*, 2004; Poh *et al.*, 2008). Cette hétérogénéité dans les adaptations liées à l'entraînement est expliquée, dans

certaines études, par l'hétérogénéité des niveaux d'entraînement.

3.3 Bilan

En condition de repos, le "cœur d'athlète" est caractérisé par un VES supérieur. Toutefois, la fonction systolique est normale et la fonction diastolique est, suivant les études, normale ou améliorée.

4. Effet de l'exercice chronique sur la mécanique ventriculaire gauche au repos

L'évaluation de l'impact de l'hypertrophie harmonieuse du sportif sur la mécanique ventriculaire gauche et notamment sur la torsion – détorsion du VG permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'amélioration du VES et du remplissage cardiaque en condition de repos observé sur le "cœur d'athlète". Or, à ce jour aucune étude ne s'est attachée à évaluer les déformations myocardiques et les torsions ventriculaires gauche de repos chez des sportifs entraînés en endurance.

Synthèse

L'entraînement aérobique engendre des adaptations cardiaques spécifiques désignées communément sous le terme de "cœur d'athlète". Celui-ci est caractérisé par une hypertrophie cardiaque de type harmonieuse associée à une dilatation cavitaire et un épaississement pariétal.

Au repos, l'entraînement aérobique n'engendre pas de modification de la fonction systolique, la FE et le pic de l'onde S' étant similaires à des sujets sédentaires. Toutefois, le sportif entraîné en endurance possède un VES de repos supérieur associé à une bradycardie.

Le VES de repos supérieur semble principalement lié à un remplissage ventriculaire gauche amélioré chez le sportif. En effet, le VTD de repos est largement supérieur à celui de sujet sédentaire. Toutefois, les informations disponibles dans la littérature ne nous permettent pas de savoir si ce remplissage amélioré est simplement le résultat de l'hypertrophie cardiaque ou si la fonction diastolique est améliorée. Par ailleurs, aucune étude ne s'est intéressée aux déformations myocardiques et surtout à la torsion – détorsion du "cœur d'athlète". Dans ce contexte, l'évaluation de la mécanique ventriculaire gauche permettrait de mieux comprendre les facteurs sous jacents à l'amélioration du remplissage ventriculaire gauche chez le sportif.

Présentation de l'étude 2

Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart

S. Nottin¹, G. Doucende¹, I. Schuster-Beck², M. Dauzat² and P. Obert¹

¹ EA 4278, *Physiology and Physiopathology of Cardiovascular Adaptations to Exercise, Faculty of Sciences, Avignon University, Avignon, France*

² EA 2992, *Cardiovascular Research Laboratory, Faculty of Medicine, Montpellier I University, Nîmes, France*

L'objectif de cette deuxième étude a été d'évaluer les déformations myocardiques, la torsion ventriculaire gauche et les contraintes de cisaillement circonférentielles – radiales chez des sujets très entraînés en endurance. Nous avons émis l'hypothèse que les adaptations morphologiques spécifiques du cœur d'athlète avaient des répercussions directes sur la mécanique ventriculaire gauche. Pour mener à bien ce projet, nous avons réalisé des échographies cardiaques de repos incluant une analyse par STE chez 23 sujets sédentaires et 16 cyclistes élités âgés de 20 à 35 ans.

QUATRIEME PARTIE

Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche en condition d'exercice

1. Généralités

Alors qu'en condition de repos, le Q_c des sportifs entraînés en endurance n'est pas modifié, en condition d'exercice, le Q_c à même intensité relative (c'est-à-dire à même pourcentage de la puissance maximale aérobie) est supérieur chez les sportifs (Ekblom *et al.*, 1968). Ces Q_c supérieurs à l'exercice sont exclusivement liés à des VES supérieurs puisque la FC n'est pas modifiée avec l'entraînement (*Figure 19*) (Gledhill *et al.*, 1994; Stratton *et al.*, 1994; Zhou *et al.*, 2001).

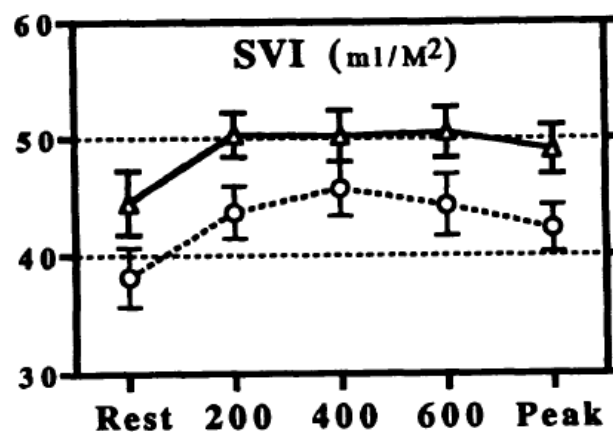
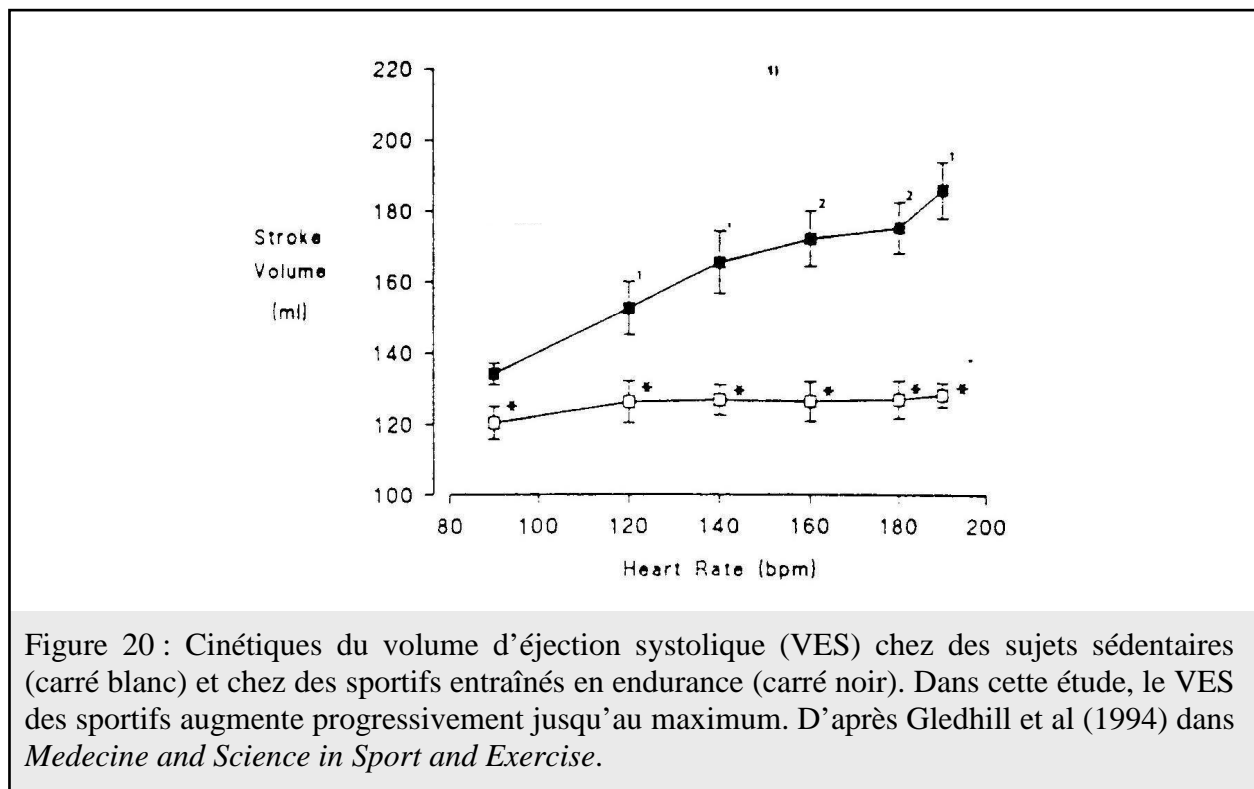


Figure 19 : Cinétiques d'adaptations du volume d'éjection systolique (VES) suite à six mois d'entraînement en endurance. La courbe en pointillés correspond à la cinétique d'adaptation du VES avant le programme d'entraînement et la courbe en trait plein correspond à la cinétique d'adaptation du VES après le programme d'entraînement. D'après Stratton et al, (1994) dans *Circulation*.

Le VES de sportifs entraînés en endurance est supérieur à celui de sujets sédentaires du repos jusqu'à l'exercice maximal. Toutefois, il n'existe pas de consensus concernant les cinétiques d'adaptations du VES chez les sportifs entraînés en endurance. En effet, certains

auteurs ont montré que la cinétique du VES de sportifs entraînés en endurance étaient identique à celle de sujets sédentaires à savoir une augmentation jusqu'à environ 40 à 50% de VO_2 maximale puis une phase de plateau (Rivera *et al.*, 1989; Fleg *et al.*, 1994; Stratton *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996) alors que d'autres mettent en avant une augmentation progressive du VES jusqu'à l'exercice maximal chez le sportif (Figure 20) (Crawford *et al.*, 1985; Gledhill *et al.*, 1994; Warburton *et al.*, 1999; Zhou *et al.*, 2001).



Cette divergence dans la cinétique d'adaptation du VES chez le sportif entraîné en endurance peut être expliquée par plusieurs facteurs parmi lesquels la méthode de mesure utilisée (échographie Doppler, réinhalation de gaz, impédancemétrie) ou encore par le niveau d'entraînement des sujets. En effet, le VES en phase de plateau est retrouvé soit dans des

études ayant des sportifs modérément entraînés, soit dans des études longitudinales évaluant les effets de seulement quelques mois d'entraînement (Stratton *et al.*, 1994) alors que l'augmentation progressive du VES est observée chez des sportifs élités (Gledhill *et al.*, 1994).

2. Effet de l'exercice chronique sur la fonction ventriculaire gauche à l'effort

Les études ayant évalué le "cœur d'athlète" en condition d'exercice se sont principalement intéressées aux adaptations du Qc, du VES et de la FC. Toutefois, beaucoup moins de données sont disponibles concernant les facteurs explicatifs de l'évolution du VES au cours d'un test triangulaire.

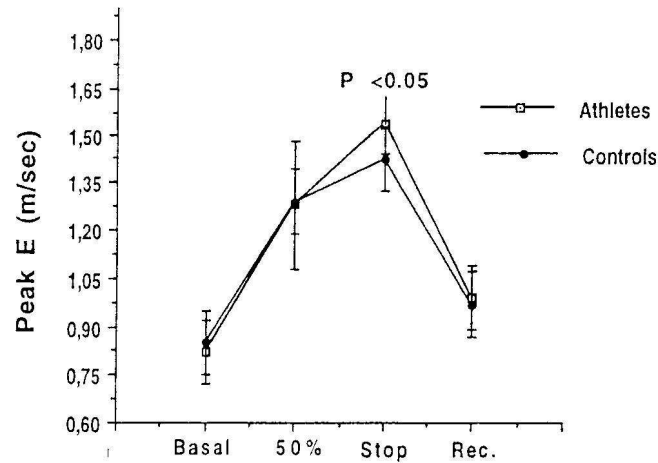
2.1 La fonction systolique globale

La cinétique d'adaptation de la FE est similaire à celle de sujets sédentaires et se caractérise par une augmentation progressive jusqu'à l'exercice maximal liée à une diminution progressive du VTS et une stagnation du VTD (voire légère diminution chez des sportifs peu entraînés) de part la diminution du temps de diastole (Brandao *et al.*, 1993; Stratton *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996). A même intensité relative, la FE n'est pas différente à celle de sujets sédentaires (Stratton *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996) que se soit suite à une période d'entraînement aérobie ou bien chez des sportifs élités.

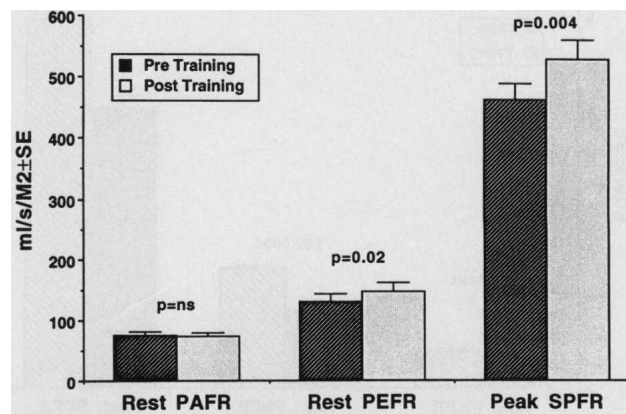
2.2. La fonction diastolique globale

Alors que chez le sujet sédentaire, le VTD tend à diminuer lorsque l'intensité d'exercice augmente, le VTD chez le sujet entraîné en endurance reste stable avec l'augmentation de l'intensité d'exercice (Di Bello *et al.*, 1996; Warburton *et al.*, 2002; Sundstedt *et al.*, 2004).

Les patterns de remplissage ventriculaire gauche chez le sportif ont été évalués à partir du pic de l'onde E par échographie Doppler (Di Bello *et al.*, 1996) ou bien à partir du pic de vitesse de remplissage par ventriculographie isotopique (Levy *et al.*, 1993). Alors que le pattern de remplissage au repos n'est pas modifié chez le sportif, il est amélioré en condition d'exercice (*Figure 21*) (Levy *et al.*, 1993; Di Bello *et al.*, 1996). Certaines études antérieures à Di Bello *et al.* (1996) avaient évaluées les vitesses moyennes de remplissage chez les sportifs entraînés en endurance à partir du ratio entre la variation de volume du VG durant la diastole et le temps de diastole (Brandao *et al.*, 1993; Gledhill *et al.*, 1994). Ces auteurs mettent en évidence des vitesses moyennes de remplissage supérieures chez les sportifs entraînés en endurance, du repos à l'exercice maximal.



A



B

Figure 21 : Evolution du pattern de remplissage ventriculaire gauche évaluée par échographie Doppler (A) (Di Bello et al, 1996 dans *Medecine and Science in Sports and Exercice*) et par ventriculographie isotopique (B) (Levy et al, 1993 dans *Circulation*) du repos à l'exercice maximal chez des sujets sédentaires et des sportifs entraînés en endurance.

2.3 Bilan

L'amélioration du VES en condition d'effort chez le sportif est liée principalement à l'amélioration du remplissage ventriculaire gauche puisque la fonction systolique n'est pas modifiée avec l'entraînement. Dans ce contexte, il apparaît très intéressant d'évaluer les mécanismes explicatifs de cette amélioration du remplissage à l'effort chez le sportif élite.

3. Effet de l'exercice chronique sur la mécanique ventriculaire gauche à l'effort

A ce jour aucune étude ne s'est attachée à évaluer les déformations myocardiques et les torsions ventriculaires gauche chez des sportifs entraînés en endurance au cours d'un exercice d'intensité croissante. Or, nous avons vu précédemment que la détorsion représentait, de part sa précocité dans la diastole et son exacerbation en condition d'exercice, un facteur clé du remplissage ventriculaire gauche au repos et surtout en condition d'exercice, lorsque le temps de diastole diminue fortement. Par conséquent, son évaluation permettrait de mieux comprendre les mécanismes explicatifs du remplissage ventriculaire gauche à l'effort chez les sportifs entraînés en endurance.

Synthèse

L'entraînement aérobic engendre une augmentation du VES tant au repos qu'à l'effort. Contrairement au sujet sédentaire, chez qui une phase de plateau du VES dès 50% de la puissance maximale aérobic est observée, le VES du sportif élite se caractérise par une augmentation progressive avec l'intensité d'exercice.

Cette augmentation progressive du VES à l'exercice chez le sportif entraîné en endurance est associée à une amélioration du remplissage cardiaque sans modification de fonction systolique.

Les mécanismes explicatifs de cette amélioration du remplissage cardiaque en condition d'exercice ne sont pas élucidés à ce jour. Le mouvement de détorsion représente un facteur clé du remplissage cardiaque au repos mais surtout en condition d'exercice. Dans ce contexte, l'évaluation des cinétiques d'adaptations des déformations myocardiques et de la torsion – détorsion lors d'un exercice d'intensité croissante nous permettrait de mieux comprendre les facteurs explicatifs de l'amélioration du remplissage ventriculaire gauche à l'effort chez des sportifs élites.

Présentation de l'étude 3

Left ventricular mechanic in athlete's heart during exercise

Grégory Doucende, MS, Iris Schuster, MD, PhD, Thomas Rupp, PhD, Aliona Startun, MD, Michel Dautat, MD, PhD, Philippe Obert, PhD, Stéphane Nottin, PhD

L'objectif de l'étude 3 a été d'évaluer l'effet de l'entraînement aérobie sur l'adaptation de la mécanique ventriculaire gauche lors d'une épreuve d'intensité progressive. Nous avons émis les hypothèses d'une part, que l'augmentation supérieure des torsions ventriculaires gauche à l'effort est associée à une amélioration proportionnelle des vitesses maximales de détorsion chez le sportif et d'autre part, que l'efficacité du mouvement de détorsion durant la phase de RIV est améliorée chez le sportif élite. Pour cela nous avons effectué des épreuves triangulaires comprenant trois paliers d'exercice sous maximaux d'intensité croissante chez 18 sujets sportifs âgés entre 20 et 35 ans, effectuant plus de 8 heures d'activités physiques hebdomadaires de type endurant, et chez 20 sujets sédentaires appariés en âge. Les exercices ont été réalisés sur un ergocycle spécifique. Une échographie cardiaque comprenant une évaluation fonctionnelle ventriculaire gauche par DTi et STE a été réalisée au repos et à chaque palier d'exercice.

CINQUIEME PARTIE

*Effet de l'exercice épuisant de longue durée sur la fonction
ventriculaire gauche*

1. Généralités

Il est communément admis que la pratique d'une activité physique est bénéfique pour la santé cardio-vasculaire (Paffenbarger *et al.*, 1986; Lee, 1993). Toutefois, les exercices de longue durée tels que le marathon ou bien des triathlons distance "Ironman" peuvent engendrer des relargages de marqueurs de dommages cellulaires tels que les troponines cardiaques (Shave *et al.*), marqueurs classiquement retrouvés (à des doses toutefois plus importantes) lors d'infarctus du myocarde aigu ou bien de mort subite (Maron, 1993, , 2000).

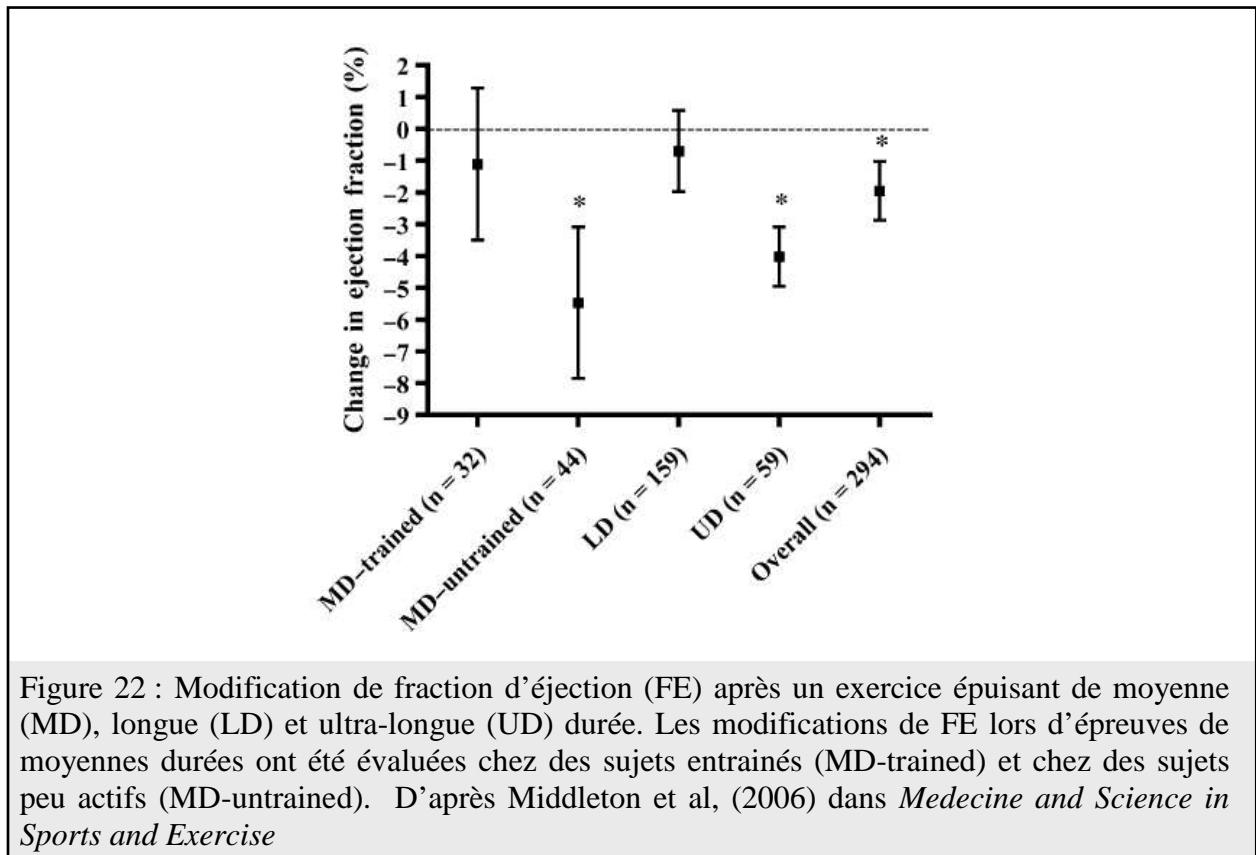
Afin d'évaluer l'effet de ce type d'épreuve sur la fonction cardiaque, des études échocardiographiques de type test – retest ont été mise en place. En général, le design expérimental est le même, chez les mêmes sujets une échographie cardiaque est réalisée avant (généralement la veille ou les jours précédant) et après la course (généralement entre 30 à 60 minutes après l'arrivée). Une méta-analyse de Middleton *et al.* (2006) sur ce sujet rapporte des dysfonctions ventriculaires gauche différentes en fonction de la durée de l'épreuve et du niveau d'entraînement des participants. Cette "fatigue cardiaque induite d'exercice" (EICF) a été observée suite à des courses de distances variables allant du semi-marathon jusqu'à des courses à pied ultra-longue distance (George *et al.*, 2004; George *et al.*, 2005; Whyte *et al.*, 2005; Neilan *et al.*, 2006a; La Gerche *et al.*, 2008; Leetmaa *et al.*, 2008).

2. Effet de l'exercice épuisant de longue durée sur la fonction ventriculaire gauche

Après un exercice épuisant le Qc de repos est augmenté (George *et al.*, 2004; Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006), résultat d'une tachycardie importante dans les minutes suivant l'arrivée de la course. Par contre, le VES est diminué, résultat d'une dysfonction systolique et/ou diastolique (George *et al.*, 2004; George *et al.*, 2005; Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Neilan *et al.*, 2006a; La Gerche *et al.*, 2008; Leetmaa *et al.*, 2008).

2.1 La fonction systolique globale

Les modifications de FE post-course sont dépendantes d'une part de la durée de l'épreuve et d'autre part du niveau d'entraînement des participants (Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Neilan *et al.*, 2006a; La Gerche *et al.*, 2008). Chez des sujets sédentaires, des diminutions de FE sont relevées après des épreuves de type marathon (Middleton *et al.*, 2006) (*Figure 22*). Chez des sportifs effectuant environ 10 à 20h d'entraînement par semaine, aucune diminution de la FE n'est reportée sur ce même type d'épreuve (Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Neilan *et al.*, 2006a) témoignant donc d'une possible cardio-protection liée à l'entraînement aérobie. (*Figure 22*). Par contre, après des épreuves de plus longue durée, les auteurs mettent en avant des diminutions de FE (Middleton *et al.*, 2006; La Gerche *et al.*, 2008) (*Figure 22*).



Aucune altération du pic de l'onde S' n'est observée suite à un exercice de type marathon (Neilan *et al.*, 2006a) ou bien après un triathlon de longue durée (Leetmaa *et al.*, 2008). Les déformations longitudinales, évaluées par DTi, suite à un marathon (Neilan *et al.*, 2006a) et un triathlon distance "Ironman" (La Gerche *et al.*, 2008) apparaissent diminuées après ces deux types d'exercices, témoignant d'une possible altération de la contractilité myocardique post-course malgré des FC plus élevées.

2.2 La fonction diastolique globale

La EICF est associée à une réduction des DTD (George *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Leetmaa *et al.*, 2008). Une méta-analyse de Middleton *et al.* (2006) met en avant un effet du temps de course sur les diminutions de DTD. Alors que sur marathon la diminution moyenne du DTD est de l'ordre de 1,2 mm, lors de course d'ultra-longue durée, la diminution est plus importante, de l'ordre de 3,3 mm traduisant une altération plus grande du remplissage ventriculaire gauche.

Des diminutions du pic de l'onde E sont systématiquement retrouvées suite à un exercice épuisant quelque soit la distance de course (George *et al.*, 2005; Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Neilan *et al.*, 2006a; Leetmaa *et al.*, 2008). Toutefois, l'onde E évaluée par Doppler transmitral est un indice dépendant de la pré-charge cardiaque ce qui ne permet pas de conclure quant à une possible diminution de relaxation intrinsèque (Dincer *et al.*, 2002). Afin de palier à cette limite méthodologique, George *et al.* (2005) ont été les premiers à utiliser le DTi dans l'évaluation de la fonction diastolique après un marathon. L'utilisation du pic de l'onde E' par DTi leur a permis de bénéficier d'un indice de relaxation (corrélé à τ) moins dépendant des conditions de charge (Nagueh *et al.*, 1996). Ces auteurs rapportent des diminutions du pic de l'onde E' traduisant des altérations de la relaxation longitudinale du myocarde après marathon. Ces résultats ont depuis été confirmés par d'autres études après marathon ou après exercice de longue durée (Whyte *et al.*, 2005; Neilan *et al.*, 2006a; Neilan *et al.*, 2006b).

2.3 Bilan

Au bilan, une course épuisante de longue durée engendre des diminutions de fonctions systolique et diastolique globales. De récentes données issues d'analyses par DTi confirment ces résultats et tendent à mettre en évidence une diminution de contractilité et de relaxation intrinsèque.

3. Effet de l'exercice épuisant de longue durée sur la mécanique ventriculaire gauche

Même si quelques études se sont attachées à évaluer les déformations longitudinales par DTi (Neilan *et al.*, 2006a; La Gerche *et al.*, 2008), aucune information n'est disponible sur l'effet d'une course épuisante de longue durée sur la mécanique ventriculaire gauche. Dans ce contexte, une évaluation des déformations myocardiques et de la torsion – détorsion ventriculaire gauche nous permettrait de préciser les mécanismes responsables des diminutions de fonctions systolique et diastolique observées après ce type d'épreuve.

Synthèse

Les effets de la EICF sur la fonction systolique globale sont dépendant du temps de course. En effet, après des épreuves type marathon, aucune altération de fonction systolique n'est observée alors qu'après des épreuves d'ultra longue distance, des altérations de la fonction systolique globale sont retrouvées. Toutefois, des études récentes ont mis en avant des altérations des déformations longitudinales quelque soit le temps de course suggérant des diminutions des propriétés de contractilité du myocarde.

La EICF se caractérise par une altération du remplissage ventriculaire gauche, quel que soit le temps de course après des exercices épuisants. Cette diminution du remplissage peut être liée à la déshydratation contractée durant l'exercice mais surtout à des altérations des propriétés de relaxation du myocarde.

A ce jour, nous ne disposons pas d'étude ayant évaluée les effets d'un exercice épuisant sur la mécanique ventriculaire gauche. Dans ce contexte, l'évaluation de la mécanique ventriculaire gauche suite à un exercice épuisant et notamment du mouvement de détorsion nous permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous jacents aux altérations de fonctions systolique et diastolique.

Présentation de l'étude 4

Alteration in Left Ventricular Strains and Torsional Mechanics After Ultralong Duration Exercise in Athletes

Stéphane Nottin, PhD; Grégory Doucende, MS; Iris Schuster, MD, PhD; Stéphane Tanguy, PhD; Michel Dauzat, MD, PhD; Philippe Obert, PhD

L'objectif de l'étude 4 a été d'évaluer l'effet d'un exercice prolongé de type triathlon distance "Ironman" sur les patterns de déformations myocardiques et torsions ventriculaires gauche. Nous avons émis les hypothèses qu'après un exercice épuisant de longue durée, d'une part, la dysfonction systolique était associée à des diminutions de l'ensemble des déformations et de la torsion ventriculaire gauche et que, d'autre part, la dysfonction diastolique était liée à une réduction et un décalage dans le temps du mouvement de détorsion. Pour répondre à ces hypothèses, nous avons réalisé des échographies cardiaques de repos incluant des évaluations fonctionnelles par DTi et par STE avant et après le triathlon distance "Ironman" d'Embrun chez 23 triathlètes âgés de 25 à 50 ans.

METHODOLOGIE GENERALE

1. Présentation générale

Au cours de ce travail de thèse, une partie des données a été recueillie sur le terrain, une autre au centre médico-sportif de la ville de Nîmes, au sein des locaux de la faculté de médecine.

1.1 Evaluation de la fonction cardiaque de repos sur le terrain

Les évaluations échocardiographiques sur le terrain ont été effectuées à deux reprises durant des rassemblements sportifs. En mars 2007, nous nous sommes déplacés sur une course de VTT élite (Off Road de Cassis) afin de réaliser des échographies cardiaques de repos chez des sujets de niveau national en VTT cross country. Ces données ont été exploitées dans l'étude 2 qui a pour objet l'étude du "cœur d'athlète" au repos. En août 2007, nous nous sommes rendus sur le triathlon d'Embrun afin de réaliser des bilans cardiaques de repos par échographie avant et après la course chez des triathlètes participants à la course. Ces données ont été exploitées dans l'étude 4 qui a eu pour objectif d'évaluer l'effet de l'exercice de longue durée sur la fonction cardiaque. Tous ces bilans cardiaques de repos ont été réalisés par Stéphane Nottin grâce à un échographe portable de type Vivid i prêté par Général Electric. Toutes les relectures ainsi que le retraitement des données ont été effectués par moi-même.

1.2 Evaluation de la fonction cardiaque au sein du centre médico-sportif

Les évaluations en laboratoire ont été effectuées au Centre Médico-sportif de la ville de Nîmes. Ces tests font parti d'un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) inter-

régional intitulé "évolution de la dysfonction diastolique au cours de l'exercice chez le patient diabétique de type 2". Ils ont inclus systématiquement des échocardiographies de repos puis d'effort lors d'une épreuve de pédalage d'intensité croissante. Les inclusions ont été réalisées entre octobre 2008 et mars 2010 les mercredis et jeudis matin. Les bilans cardiaques de repos ont été effectués par des cardiologues du CHU de Nîmes, les Dr Iris Schuster et Aliona Startun, afin de vérifier que les sujets ne comportaient aucune pathologie cardiaque de repos. Les évaluations de la fonction cardiaque durant l'exercice aigu ont été réalisées par Stéphane Nottin. Toutes les relectures ainsi que le retraitement des données ont été effectués par moi-même.

2. Recrutement et critères d'inclusion des sujets

Les sujets présentés dans les études de terrains ont été recrutés sur place la veille des événements pour les sujets sportifs et à l'université d'Avignon et des pays de Vaucluse pour les sujets témoins. Les sujets présentés dans les études en laboratoire ont été recrutés dans des clubs de cyclisme locaux pour les sportifs entraînés en endurance et au sein des étudiants de la faculté de médecine de Nîmes pour les sujets témoins. Chaque sujet s'est vu remettre une explication détaillée écrite du protocole avant l'expérimentation, puis a signé un consentement de participation. Les différents protocoles ont été soumis au comité de protection des personnes (CPP) qui a émis un avis favorable.

Tous les sujets évalués dans les différentes études étaient sains, non obèses, et ne présentaient pas de contre-indication à l'effort. Les sujets étaient inclus dans les protocoles comme témoins lorsqu'ils effectuaient moins de 2 heures d'activité physique hebdomadaire et comme sportifs lorsqu'ils effectuaient plus de 8 heures d'entraînement hebdomadaires en

endurance (principalement du cyclisme). Avant chaque expérimentation, chaque sujet a été soumis à un examen clinique comprenant un bilan biométrique, un électrocardiogramme de repos ainsi qu'une mesure des pressions artérielles. Les sujets hypertendus ont systématiquement été exclus.

	Nombre de groupes	Nombre de sujets	Niveau d'activité	Age
Etude 1	1	20	Sédentaire	25 ± 9
Etude 2	2	23	Sédentaire	25 ± 4
		16	Cyclistes (12.4 ± 3.6 h/sem)	23 ± 3
Etude 3	2	20	Sédentaire	26 ± 9
		18	Cyclistes (10 ± 2 h/sem)	26 ± 6
Etude 4	1	23	Triathlètes (12 ± 3 h/sem)	40 ± 9

Tableau 9 : Bilan du recrutement des sujets dans les différentes études. (h/sem : heure d'entraînement aérobie par semaine)

3. Bilans biométriques

Dans toutes les études, un bilan biométrique a été réalisé chez tous les sujets. Les mesures ont été réalisées avant chaque test et concernent :

- la taille corporelle (cm), mesurée à l'aide d'une toise

- la masse corporelle (kg), mesurée à l'aide d'un pèse personne
- la composition corporelle (pourcentage de masse grasse et de masse maigre) évaluée par la méthode des plis cutanés selon les recommandations de Durnin et Rahaman, 1967 (plis bicipital, tricipital, supra-illiaque, sous-scapulaire).

4. Recueil des données échocardiographiques au repos

Les échocardiographies de repos ont été effectuées en position de décubitus latéral gauche après une période de repos complet allongé d'environ 10 minutes. Elles ont été réalisées à partir d'un système portable de type Vivid i (GE Healthcare, Horten, Norway) à l'aide d'une sonde à 3.5 Mhz. Lors du test, suivant les paramètres évalués, des images ou des films ont été enregistrés sur le disque dur de l'appareil afin de procéder aux relectures à posteriori. Le nombre d'images et de clips a été déterminé afin de pouvoir moyenner chaque paramètre sur 3 à 5 mesures.

4.1 Evaluation échocardiographique standard

Le détail des images et des boucles enregistrées lors des échocardiographies de repos est présenté dans la figure 23. L'échocardiographie standard a été réalisée à partir des modes bi-dimensionnel, temps-mouvement (TM) et Doppler. Les paramètres morphologiques ventriculaires gauche (DTD et DTS du VG, épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi postérieure) ont été mesurés en mode TM suivant les recommandations de la société Américaine d'échocardiographie (Lang *et al.*, 2005). La masse du VG a été calculée suivant la formule de Devereux (Devereux *et al.*, 1986).

Echocardiographies de repos		
Pré-requis : ECG de bonne qualité - Fréquence cardiaque constante pendant l'échocardiographie		
Coupe parasternale grand axe		
1 x 5 cycles - Valve aortique	Bonne qualité au moment de la fin d'ouverture de l'aorte	Diamètre de l'aorte
2 images TM VG	Vitesse de défilement basse à modérée	Paramètres morphologiques ventriculaire gauche
2 images TM Atrium	Vitesse de défilement basse à modérée	Paramètres morphologiques de l'atrium gauche
Coupe parasternale petit axe		
5 x 1 cycle - Plan basal	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : valve mitrale Bonne qualité de l'endocarde et l'épicarde. VG circulaire durant tout le cycle	Déformations radiales et circonférentielles Rotation basale Déplacements et vitesses radiaux
5 x 1 cycle - Plan médian	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : piliers mitraux Bonne qualité de l'endocarde et l'épicarde. VG circulaire durant tout le cycle	Déformations radiales et circonférentielles Déplacements et vitesses radiaux
5 x 1 cycle - Plan apical	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : absence de piliers Bonne qualité de l'endocarde et l'épicarde. VG circulaire durant tout le cycle	Déformations radiales et circonférentielles Rotation apicale Déplacements et vitesses radiaux
5 x 1 cycle - Plan apical, centré sur le VD	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Repère anatomique : VD entièrement visible	Déformations transversales du VD
1 x 5 cycles consécutifs CCVD		Chambre de chasse du VD
Image flux artère pulmonaire	Alignement optimal	Temps pré-ejectionnel du VD
Coupe apicale 4 cavités		
5 x 1 cycles	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicaide visible pendant tout le cycle Si nécessaire, faire une 2ème serie de 5 cycles avec l'OG	Déformations longitudinales et transversales
5 x 1 cycle paroi libre VD	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicaide visible pendant tout le cycle	Déformations longitudinales du VD
1 x 5 cycles consécutifs Dti	Fréquence d'acquisition : > 140 i.s ⁻¹ . Image biventriculaire pour étude de la synchronisation	Vitesse longitudinale de l'anneau mitral (septum - paroi latérale)
Image Dti pulsé spectral Septum	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Image Dti pulsé spectral Paroi latérale	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Image Dti pulsé spectral Paroi libre du VD	Echantillon placé dans le plan de l'anneau tricuspide	Em, Am, Sm
Image Doppler transmitral	Alignement optimal	Ondes E, A - rapport E/A
Image flux tricuspide	Gradient de pression OD-VD	
Image flux veineux pulmonaire	Bonne qualité du flux	Ondes A,S,D
Image TM pour TEAT		Taux d'excursion de l'anneau mitral
Coupe apicale 2 cavités		
5 x 1 cycle	Fréquence d'acquisition : entre 55 et 80 i.s ⁻¹ . Gain modéré Endocarde et épicaide visible pendant tout le cycle	Déformations longitudinales et transversales
1 x 5 cycles consécutifs Dti	Fréquence d'acquisition : > 140 i.s ⁻¹ .	Vitesse longitudinale de l'anneau mitral (parois antérieure et postérieure)
Image Dti pulsé spectral Paroi inférieure	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Image Dti pulsé spectral Paroi antérieure	Echantillon placé dans le plan de l'anneau mitral	Em, Am, Sm
Coupe apicale 3 cavités		
1 x 5 cycles consécutifs Dti	Fréquence d'acquisition : > 140 i.s ⁻¹ .	Vitesse longitudinale de l'anneau mitral (parois inférieure et antérieure postérieure)
Coupe apicale 5 cavités		
Image Doppler aortique	Alignement optimal Echantillon placé au niveau de la valve mitrale	ITV aortique - FC
Image Doppler TRIV	Vitesse de défilement élevée Bonne définition des flux transmitraux et aortique	Temps de relaxation isovolumétrique

Figure 23 : Détail des bilans échocardiographiques de repos

La fonction diastolique a été étudiée à partir de l'évaluation des flux transmitraux grâce à un Doppler pulsé réalisé à partir d'une coupe apicale quatre cavités. Nous avons obtenu les vitesses du flux sanguin au niveau de l'anneau mitral en situant le tir Doppler au point de fermeture des valves mitrales.

La fonction systolique globale a été étudiée à partir du calcul du VES et de la FR. Le VES a été obtenu en multipliant la surface de section de l'aorte (mesurée à partir d'une coupe para-sternale grand axe) par la hauteur de la colonne de sang (calculée en faisant l'intégrale en fonction du temps (ITV) des vitesses du flux aortique mesurées par Doppler pulsé à partir d'une coupe apicale cinq cavités).

4.2 Evaluation par Doppler Tissulaire (DTi)

Au cours de l'examen, des boucles ont été enregistrées à partir de coupes apicales deux, trois et quatre cavités à une fréquence d'acquisition élevée (120 – 160 Hz) et en utilisant la fonction spécifique DTi couleur de l'appareil. Celles-ci étaient constituées de 3 à 5 cycles cardiaques consécutifs, respiration du sujet bloquée en fin d'expiration.

4.3 Evaluation par Speckle Tracking Echocardiographie (STE)

Au cours de l'examen, des boucles ont été enregistrées à partir des coupes apicales quatre cavités et para-sternale petit axe (niveau basal et apical). Afin d'autoriser une évaluation par STE par le logiciel, les images ont été enregistrées avec une fréquence d'acquisition comprise entre 55 et 70 Hz et en présence d'un électrocardiogramme (ECG) de bonne qualité. Les déformations longitudinales ont été évaluées à partir de coupes apicales

quatre cavités. Les déformations circonférentielles et radiales, les rotations et les déplacements radiaux ont été évalués à partir des coupes para-sternales petit axe au niveau basal et apical selon les recommandations de van Dalen *et al.* (2008b) (*Figure 23*).

5. Recueil des données échocardiographiques à l'effort

5.1 Description de l'épreuve d'effort

Afin de bénéficier d'une qualité d'imagerie optimale en condition d'exercice, les exercices ont été effectués sur un ergocycle spécifique en position semi-allongée (E-Bike ergometer, GE Healthcare, Horten, Norway) (*Figure 24*). La puissance maximale aérobie (PMA) de chaque sujet a été estimée via l'équation de Wasserman à partir de la masse corporelle et de l'âge des sujets (Wasserman, 1987) et corrigée pour l'adaptée à la position spécifique de l'ergocycle (diminution de 20% par rapport à la PMA sur ergocycle classique). En effet, des pré-tests nous ont indiqué que la position spécifique de l'ergomètre sous-estimait la PMA des sujets d'environ 20% par rapport à un ergocycle classique. Après une période de repos de 15 à 20 minutes, chaque sujet a réalisé un test progressif maximal comprenant 3 paliers sous-maximaux de 6 minutes à 20%, 30% et 40% de la PMA (appelés respectivement P1, P2 et P3) suivi de paliers d'une minute à incrémentation progressive de 10% de la PMA jusqu'à l'atteinte du maximum. La cadence de pédalage était imposée entre 70 et 75 tours par minutes pour tous les sujets.



Figure 24 : Ergocycle spécifique afin de réaliser des évaluations échocardiographiques d'effort

Les données échocardiographiques ont été recueillies au repos et durant les 4 dernières minutes de P1, P2 et P3 (*Figure 25*). Durant les 30 dernières secondes de chaque palier de 1 minute nous avons mesuré le VES par voie suprasternale. Les échanges gazeux ont été enregistrés en continu par une chaîne d'analyse de gaz (Ergocard, Medisoft S.A, Sorinnes, Belgium). L'épreuve était considérée comme maximale si au moins deux de ces quatre critères étaient observés : 1) la FC maximale était proche de la FC maximale théorique ($210 - 0.69 \times \text{âge}$), 2) le quotient respiratoire dépassait 1.1, 3) la VO_2 maximale plafonnait malgré l'augmentation de la puissance et 4) le sujet était dans l'incapacité de maintenir la cadence de pédalage malgré nos encouragements. Les pressions artérielles ont été mesurées au repos ainsi qu'à chaque palier d'exercice de façon manuelle au bras gauche. Les pressions artérielles moyennes ont été calculées à partir de la formule : $1/3 \times \text{pression systolique} + 2/3 \times \text{pression diastolique}$.

5.2 Description des données échocardiographiques recueillies

Les échocardiographies ont été effectuées à partir d'un système de type Vivid 7 (GE Healthcare, Horten, Norway) à l'aide d'une sonde à 3.5 Mhz et d'une sonde Pedof. Lors du test, suivant les paramètres évalués, des images ou des films ont été enregistrés sur le disque dur de l'appareil afin de procéder aux relectures à posteriori. Le détail des acquisitions est présenté en figure 25.

5.2.1 Evaluation échocardiographique standard

Les paramètres morphologiques ventriculaires gauche DTD et DTS du VG ont été mesurés à posteriori à partir de films enregistrés en parasternale petit axe au niveau des muscles papillaires (niveau médian). La fonction diastolique globale a été étudiée à partir de l'évaluation des flux transmitraux (Onde E et A) grâce à un Doppler pulsé réalisé à partir d'une coupe apicale quatre cavités. La fonction systolique globale a été étudiée à partir du calcul du VES et de la FR. Contrairement aux conditions de repos, le flux aortique a été évalué par voie supra-sternale en Doppler continu via une sonde Pedof.

5.2.2 Evaluation par Doppler Tissulaire (DTi)

Au cours de l'examen, des boucles ont été enregistrées à partir d'une coupe apicale quatre cavités à une fréquence d'acquisition élevée (120 – 160 Hz) et en utilisant la fonction spécifique DTi couleur de l'appareil. Celles-ci étaient constituées de 3 à 5 cycles cardiaques consécutifs respiration du sujet bloquée en fin d'expiration.

5.2.3 Evaluation par Speckle Tracking Echocardiographie (STE)

Au cours de l'examen, des boucles ont été enregistrées à partir des coupes apicales quatre cavités et para-sternale petit axe (niveau basal et apical). Afin d'autoriser une évaluation par STE par le logiciel, les images ont été enregistrées avec une fréquence d'acquisition comprise entre 55 et 80 Hz et en présence d'un ECG de bonne qualité. Les déformations longitudinales ont été évaluées à partir de coupes apicales quatre cavités. Les déformations circonférentielles et radiales, les rotations et les déplacements radiaux ont été évalués à partir des coupes para-sternales petit axe au niveau basal et apical.

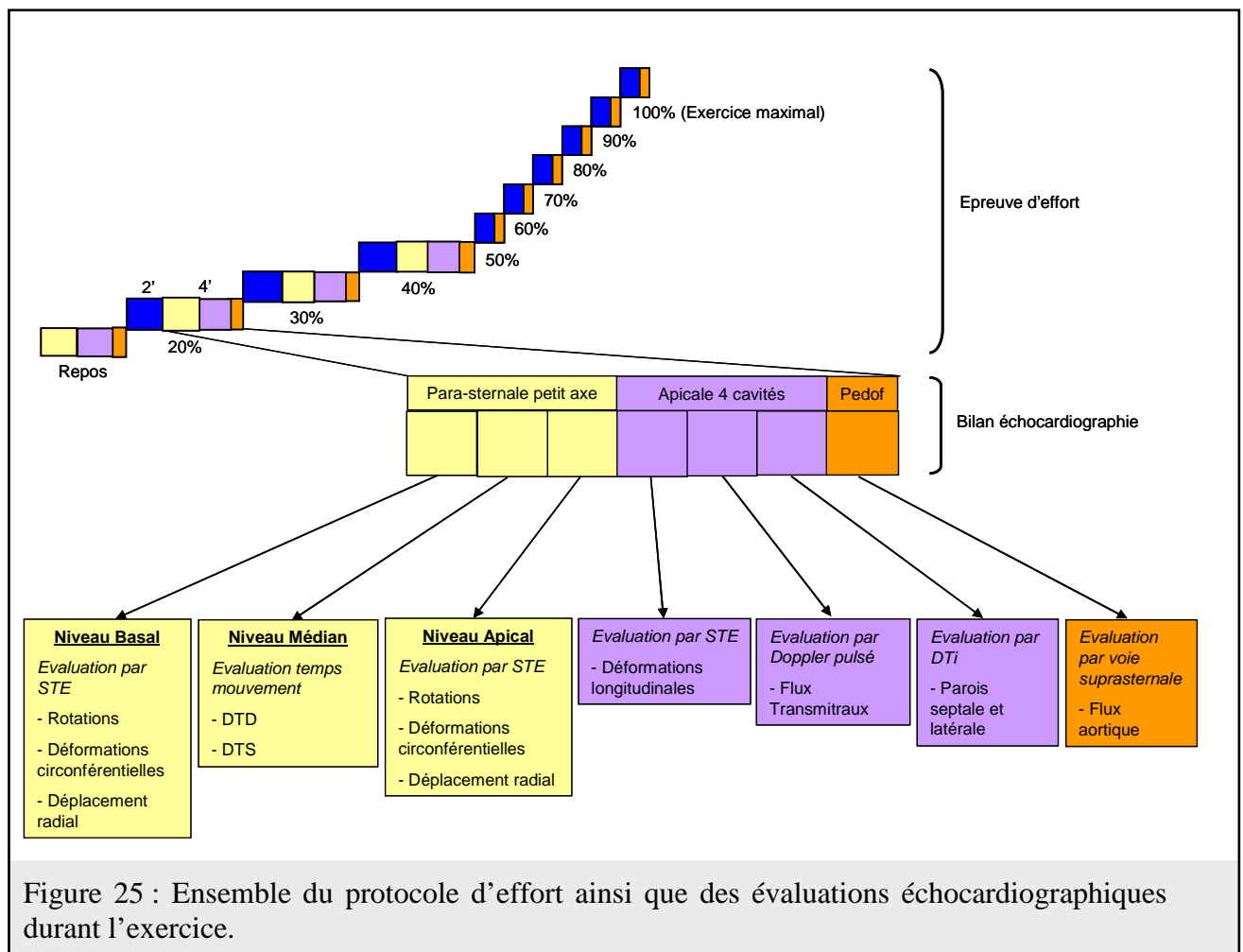


Figure 25 : Ensemble du protocole d'effort ainsi que des évaluations échocardiographiques durant l'exercice.

5. Relecture des données échocardiographiques

Toutes les données recueillies durant ces tests ont été relues à partir d'une station de retraitement équipée d'un logiciel spécifique (Echopac PC, version 6, GE Healthcare, USA).

5.1 Relecture des paramètres standards

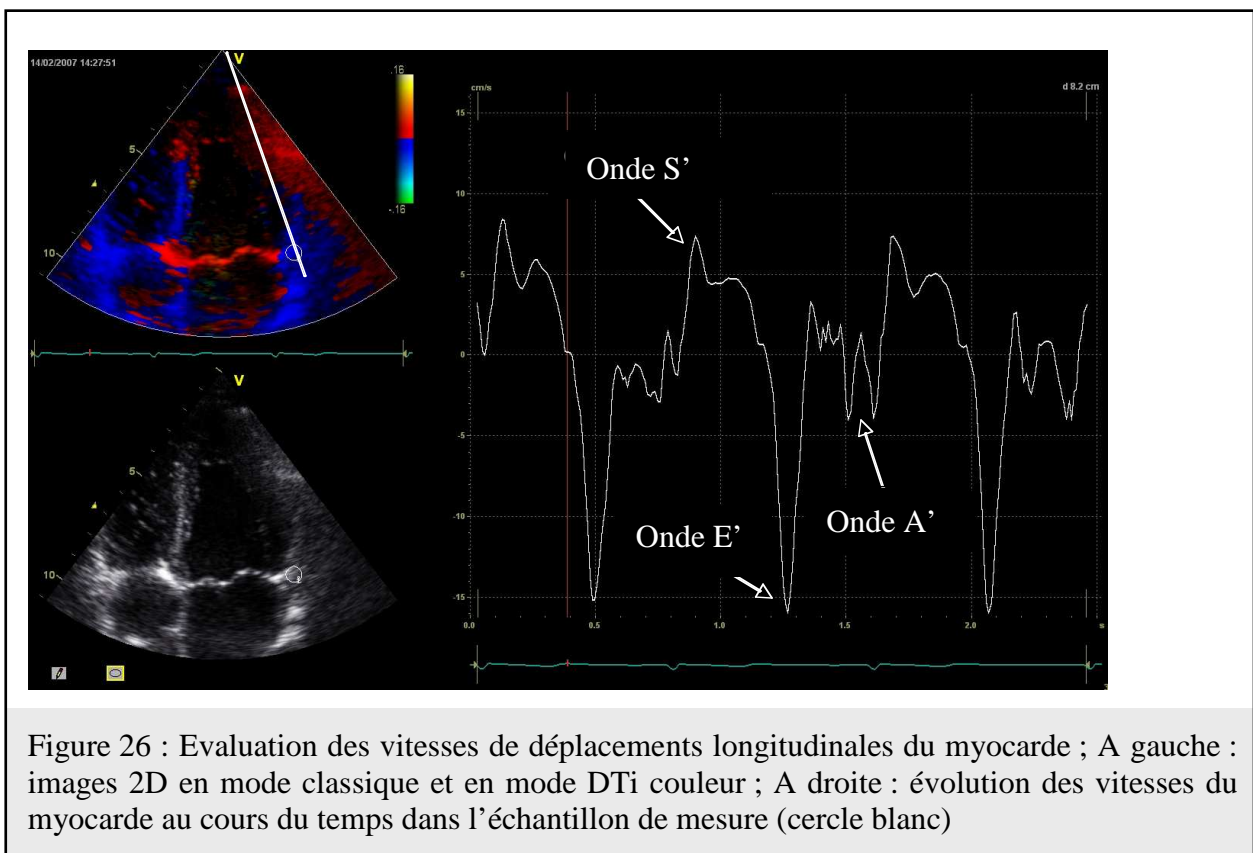
Les diamètres ventriculaires gauche, les épaisseurs pariétales, les pics des ondes E et A, les ITV des flux aortiques, le diamètre de l'aorte et la FC ont été relus directement à partir des images enregistrées lors des examens. Le Qc a été calculé en multipliant le VES par la FC. La FR, indice global de la fonction systolique globale, a été calculée à partir des diamètres ventriculaires via la formule suivante : $FR = (DTD-DTS).DTD^{-1} \times 100$.

Les temps en millisecondes des événements du cycle cardiaque ont été évalués à partir du tracé de flux aortique enregistré à partir de la sonde Pedof et du tracé de pattern de remplissage ventriculaire gauche enregistré à partir d'une coupe apicale 4 cavités. Ils ont été mesurés à partir du pic de l'ECG jusqu'au début du flux aortique (AO), au pic du flux aortique (Pic S), à la fin du flux aortique (AC), au début de l'onde E (MO), au pic de l'onde E, (Pic E) et à la fin de l'onde E (fin E). Le temps de RIV a été calculé en effectuant la différence entre MO et AC.

5.2 Relecture des paramètres issus du DTi

Les tracés DTi ont été obtenus à posteriori en plaçant l'échantillon de mesure à la base

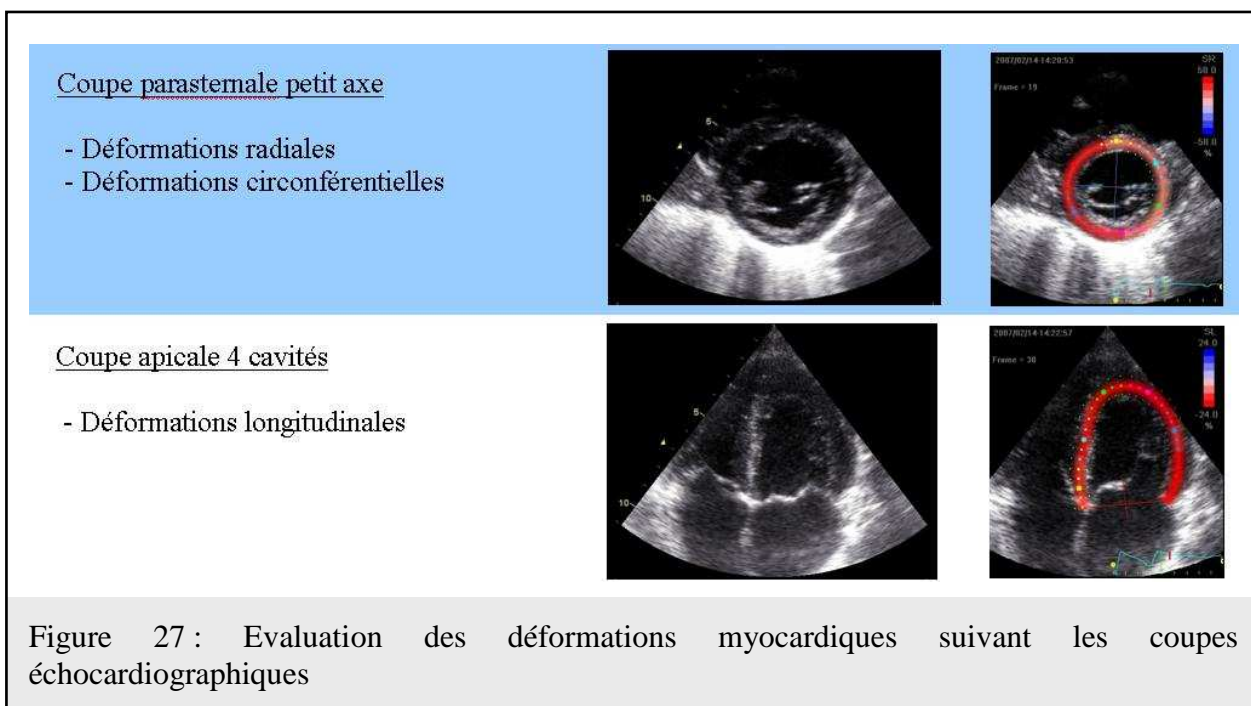
de l'anneau mitral sur les parois latérale, septale, antérieure, antéro-septale, postérieure et inférieure lors des tests de terrain et les parois latérale et septale lors des tests en laboratoire. Les pics des ondes E', A' et S' ont ensuite été mesurés manuellement (Figure 26). Le rapport entre le pic E du flux transmitral et le pic E' de vitesse de déplacement du myocarde au niveau de la paroi latérale (rapport E/E'_{lat}) a été calculé afin d'estimer les pression de remplissage du VG (Nagueh *et al.*, 1996).

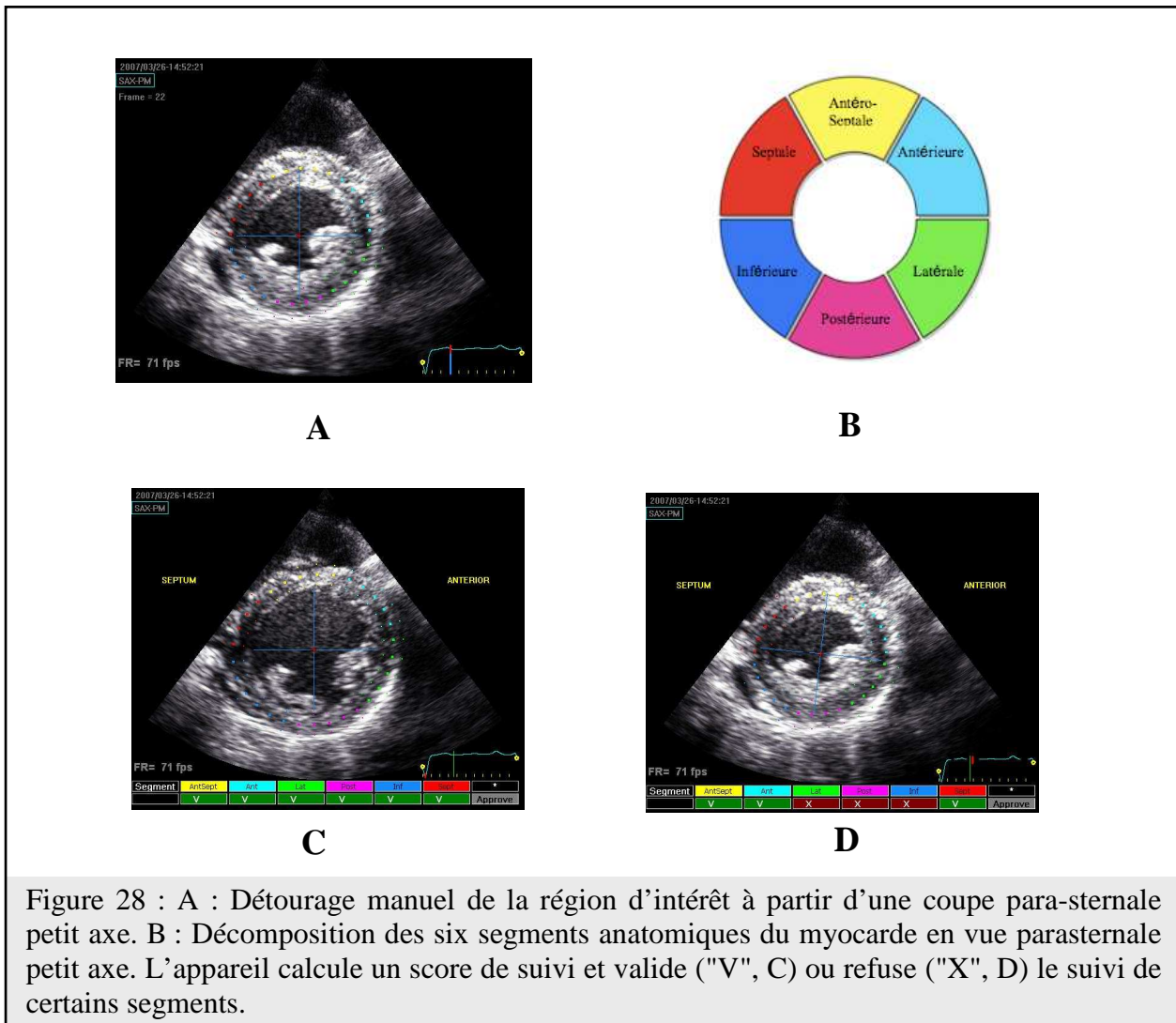


5.3 Relecture des paramètres issus du STE

Les incidences utilisées dans l'évaluation des déformations radiales, circonférentielles et longitudinales sont présentées en figure 27. Le protocole de retraitement des informations

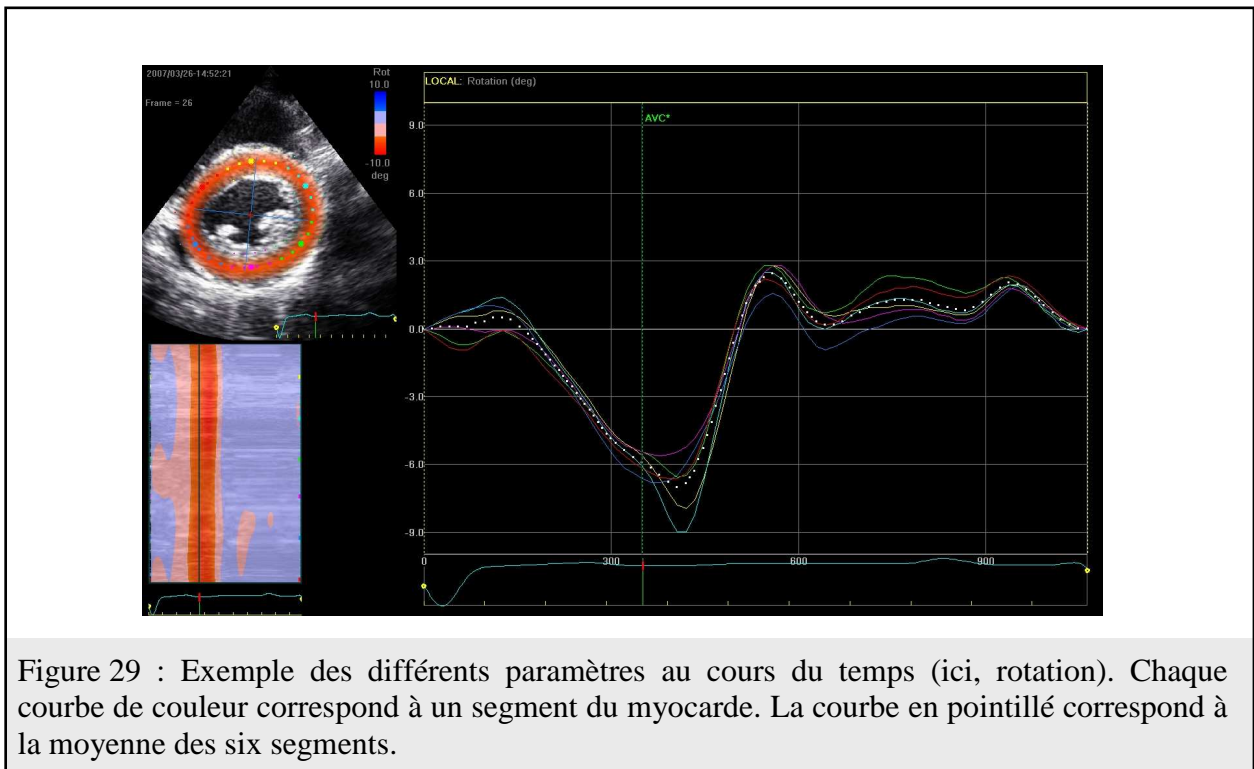
obtenues par STE a été identique quelles que soient les coupes échographiques utilisées. A partir de la fonction "2D Strain" du logiciel de retraitement nous avons détourné manuellement l'endocarde en commençant par le lieu indiqué par l'appareil. Le logiciel a déterminé automatiquement la région d'intérêt (dénommée "Région of Interest", ROI) incluant le myocarde dans sa globalité (Figure 28). Le logiciel délimite ensuite automatiquement chaque segment anatomique du cœur et les différencie suivant un codage couleur spécifique (Figure 28)





L'appareil détermine ensuite un score de suivi pour chaque segment et valide "V" ou invalide "X" le suivi des différents segments (Figure 28). Lorsque l'appareil n'a pas validé directement les six segments, nous avons réajusté le détourage endocardique ou bien la largeur du ROI puis relancer le processus. Les valeurs de nos différents paramètres ont été obtenues à partir des images échographiques où les six segments anatomiques avaient été validés par le logiciel. Enfin, le logiciel calcule les déformations et vitesses de déformation

moyennes pour chaque segment au cours du temps. Ces valeurs sont représentées sur un graphique où chaque courbe a une couleur représentant la couleur de chacun des segments myocardiques (Figure 29).



Les déformations ventriculaires sont exprimées en pourcentage par rapport à l'état de repos considéré en télé-diastole. Les vitesses de déformations (s^{-1}) sont obtenues à partir de la dérivée temporelle des déformations (%). Les rotations (deg) sont calculées à partir du déplacement en degrés des points du myocarde au cours du cycle cardiaque. Les vitesses de rotations ($deg.s^{-1}$) sont calculées en dérivant les rotations en fonction du temps. Pour chaque paramètre et pour chaque cycle cardiaque, le logiciel génère un fichier texte (.txt) et le stocke

dans le disque dur de l'ordinateur. Il contient l'ensemble des valeurs régionales et globales à chaque instant t (qui dépend de la fréquence d'acquisition de la sonde) (Figure 30).

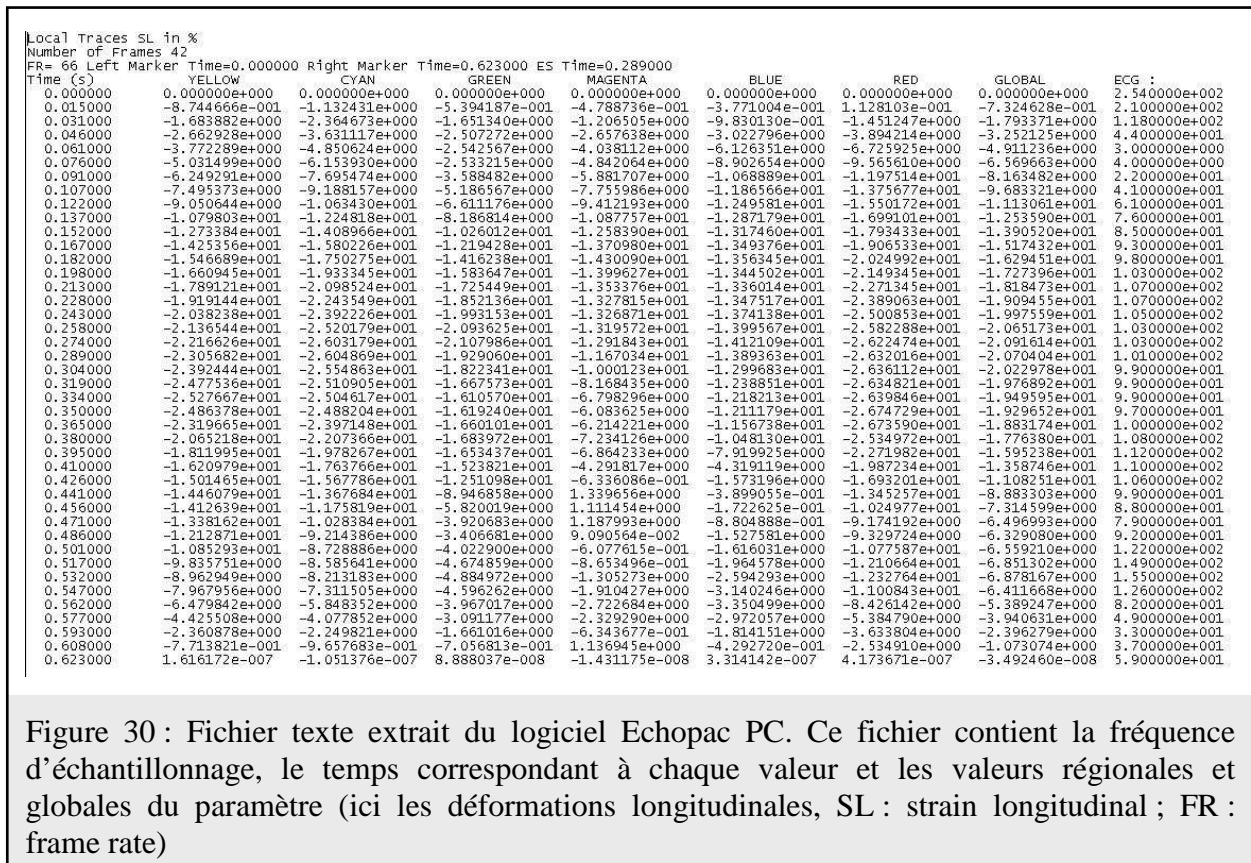


Figure 30 : Fichier texte extrait du logiciel Echopac PC. Ce fichier contient la fréquence d'échantillonnage, le temps correspondant à chaque valeur et les valeurs régionales et globales du paramètre (ici les déformations longitudinales, SL : strain longitudinal ; FR : frame rate)

6. Retraitement des données issues du STE

6.1 Principes généraux

Afin d'exploiter les données du STE, une dernière étape de traitement des données est nécessaire. Cette étape permet de :

- **normaliser** l'ensemble des données individuelles issues du STE en pourcentage

du temps de la systole (AC représente 100% de la systole) afin de s'affranchir des différences de FC entre les sujets ainsi que des différences de fréquence d'acquisition de la sonde (Notomi *et al.*, 2006a; Takeuchi *et al.*, 2006).

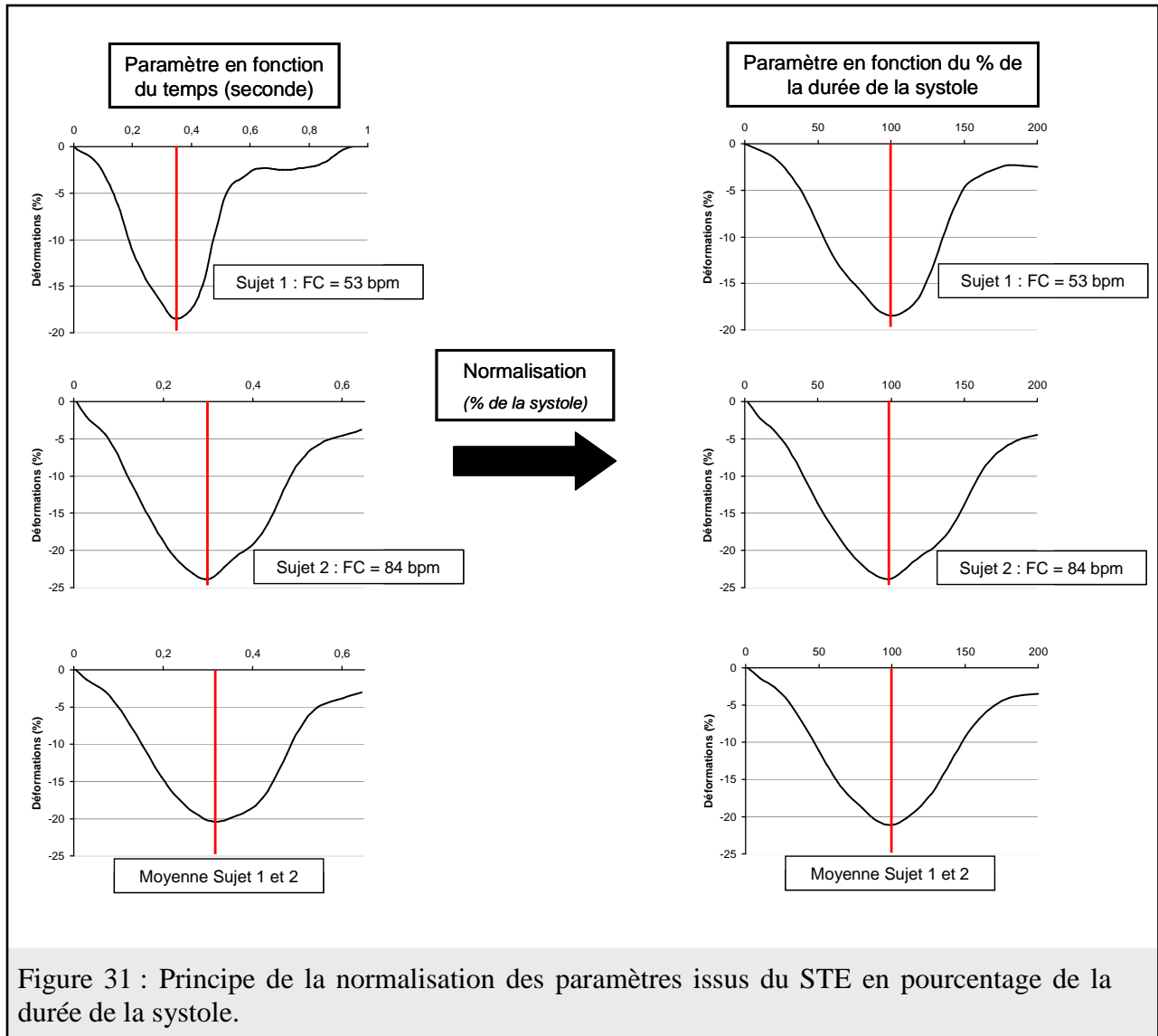
- **moyenner** chacun de ces paramètres sur 3 à 5 cycles cardiaques
- **calculer la torsion** ventriculaire gauche à partir des rotations apicales et basales.
- **automatiser la détection des pics** de déformations, de vitesses de déformations, de torsions ventriculaires et de délais d'atteinte de ces pics pendant le cycle cardiaque (en % du temps de systole).

6.1.1 Normalisation des données en % de la durée de la systole

La première étape du retraitement consiste, à partir des fichiers bruts extraits de l'échopac (*Figure 30*), à normaliser chaque cycle cardiaque en pourcentage du temps de la systole (*Figure 31*). Pour cela, nous avons besoin de la durée de la systole (AC) que l'on a obtenu à partir des flux aortiques (Intervalle de temps entre le pic du QRS et le clip de fermeture de la valve aortique). Ensuite, pour chacune des valeurs, nous avons recalculé le temps exprimé en seconde sur le fichier texte à partir de la formule suivante :

$$\text{Temps (\% systole)} = (\text{temps (milliseconde)} \times 100) / \text{AC}$$

Après cette opération, à chaque valeur correspond donc un temps en seconde et un temps en % du temps de la systole.



6.1.2 Interpolation des données

La deuxième étape du retraitement est l'interpolation. Le STE ne possède pas une résolution temporelle suffisante afin de bénéficier, dès l'étape de la normalisation, d'assez de points pour d'obtenir des valeurs tous les 1% du temps de la systole. L'objectif de cette partie va donc être de réaliser une interpolation linéaire des points manquants entre des points existants afin d'avoir les valeurs de chaque paramètre tous les 1% du temps de la systole.

6.1.3 Moyennage des données sur 3 à 5 cycles cardiaques

La troisième étape du retraitement consiste à moyenner chacun des paramètres, à partir des données normalisées et interpolées, sur 3 à 5 cycles cardiaques selon le nombre de données disponibles.

6.1.4 Calcul des torsions ventriculaires gauche

Un indice de torsion ventriculaire gauche est calculé à partir de la différence nette, c'est-à-dire à même pourcentage de la durée de la systole, entre les rotations apicales et les rotations basales.

6.1.5 Détection des pics et de leurs délais d'atteinte

Enfin, la dernière étape a consisté à détecter automatiquement les pics et les délais d'atteintes de ces pics pour l'ensemble des paramètres utilisées (déformations, vitesses de déformations, rotations, vitesses de rotations, torsion, vitesses de torsion, déplacement radiaux).

Etant donné le nombre important de variables évalué sur chaque cycle cardiaque, nous avons développé au sein du laboratoire des applications afin d'automatiser ce retraitement. Les premiers développements ont été réalisés sous un tableur pour les études de repos puis sous Scilab pour le retraitement des données d'effort.

6.2 Retraitement des données à l'aide d'un tableur

Pour les études en condition de repos, les données issues du STE ont été exportées manuellement vers un tableur (Excel, Microsoft Corp, Seattle, Wash). Des feuilles de calculs spécifiques ont été développées afin de normaliser, interpoler et moyenniser les données sur 3 à 5 cycles cardiaques. Les feuilles de calcul Excel nous ont permis de calculer la torsion, puis de créer les graphiques de cinétiques de déformations en fonction du temps, ainsi que les courbes torsion – déplacement afin d'appréhender l'influence de la détorsion au cours du cycle cardiaque (Nakai *et al.*, 2006). L'utilisation du tableur pour le retraitement des données issues du STE restait relativement chronophage. En effet, chaque fichier texte a été copié – collé sous Excel ce qui a représenté environ 1400 copier – coller pour un groupe de 20 sujets, et ce uniquement en condition de repos. Le retraitement d'un groupe de 20 sujets représentait donc environ 3 semaines de travail à plein temps.

6.3 Retraitement des données à partir d'applications spécifiques développées sous Scilab

Nous avons rapidement réalisé que ce mode de retraitement en condition d'exercice, (c'est-à-dire en multipliant le nombre de condition) n'était pas concevable. Ainsi, nous avons développé au sein du laboratoire et en collaboration avec Thomas Rupp, qui a effectué un post-doctorat de 2007 à 2009, une application spécifique pour le retraitement des données issues du STE sous Scilab (Scilab 4.1, Consortium Scilab, INRIA-ENPC, Paris, France). A partir des fichiers bruts extraits de l'échopac, nous avons développé quatre scripts différents afin de réaliser l'ensemble du retraitement. Le premier script de "réorganisation des données"

nous a permis de réorganiser l'ensemble des fichiers textes afin de les classer dans des répertoires par paramètre et non plus par coupe échographique, comme cela était le cas après les relectures (Figure 32). Après ce script, l'ensemble des cycles cardiaques d'un sujet était présent dans un même dossier nommé par le nom du paramètre (ex : "SL" pour déformations longitudinales).

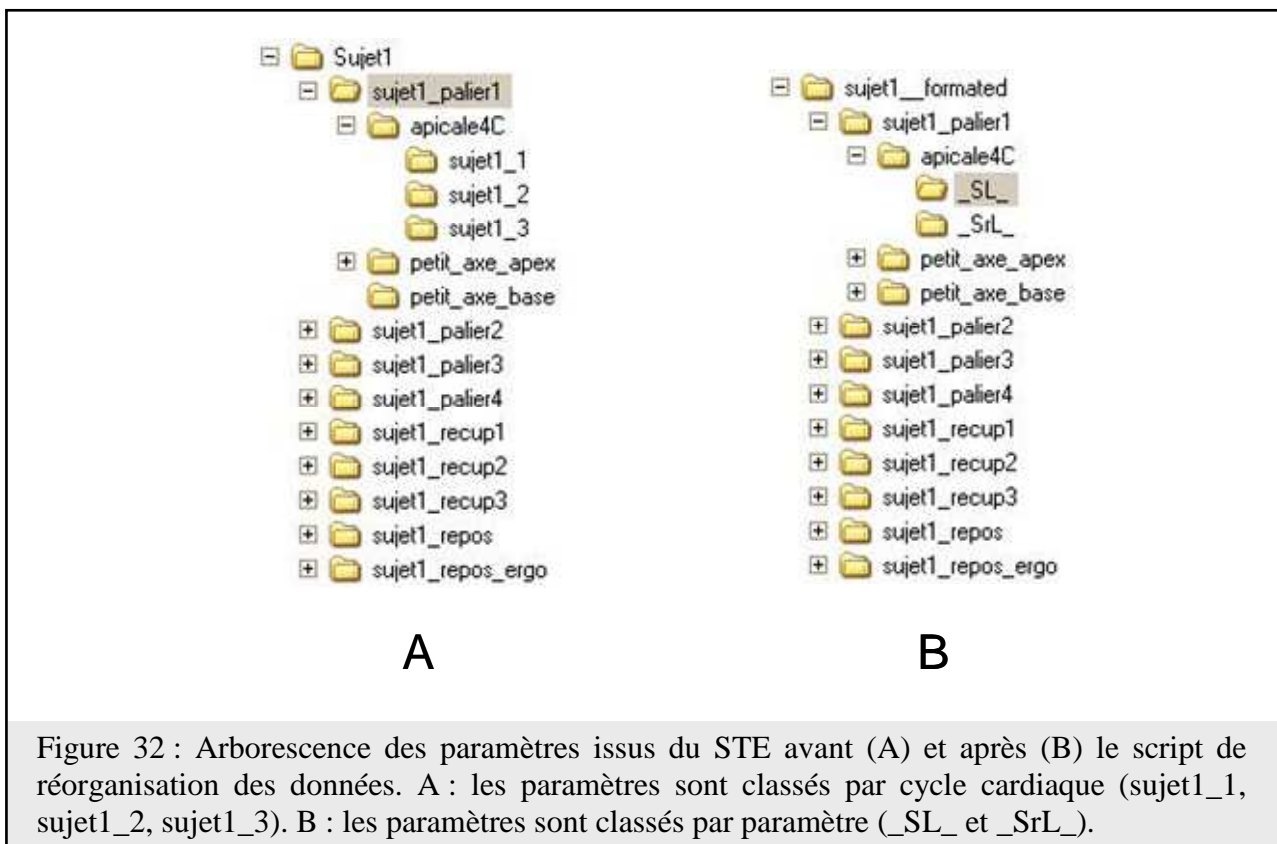
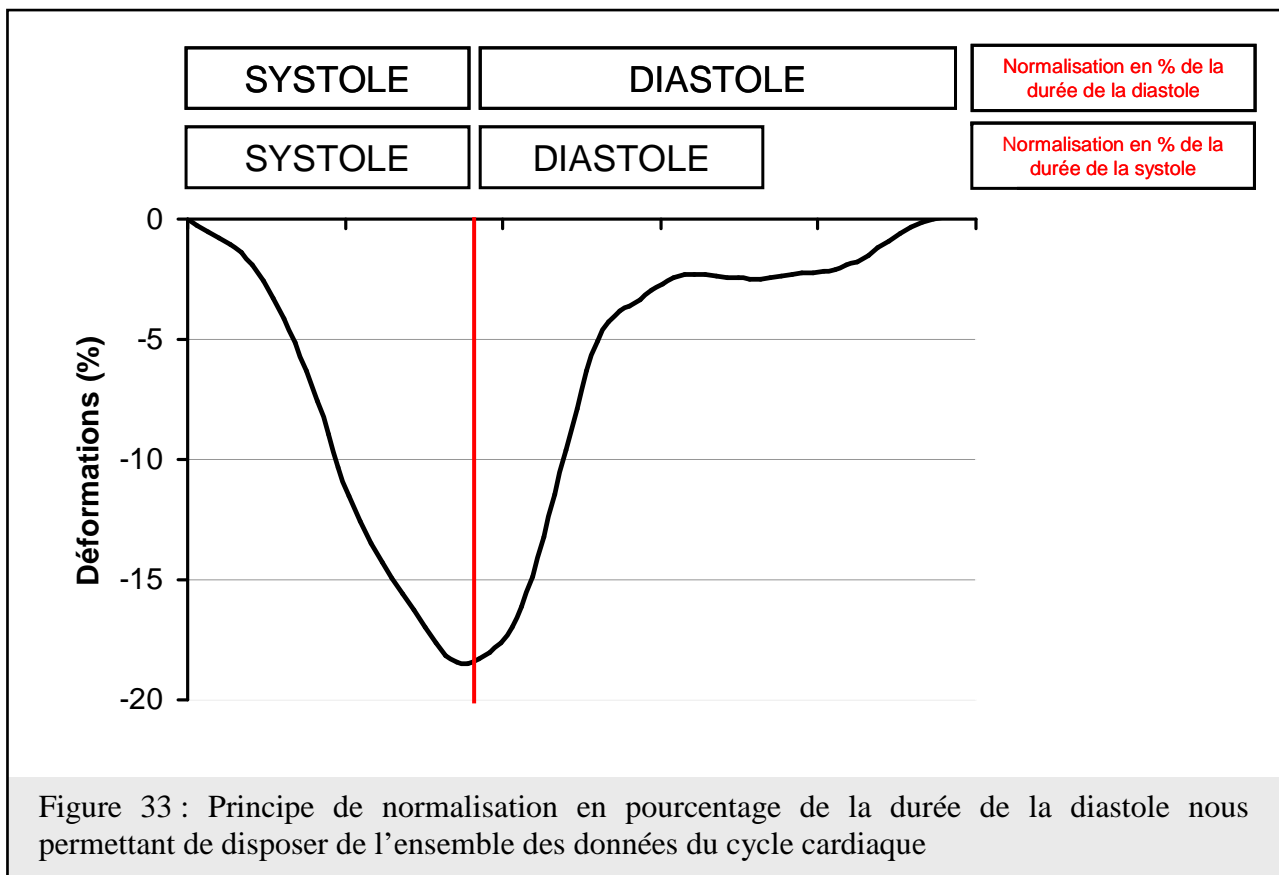


Figure 32 : Arborescence des paramètres issus du STE avant (A) et après (B) le script de réorganisation des données. A : les paramètres sont classés par cycle cardiaque (sujet1_1, sujet1_2, sujet1_3). B : les paramètres sont classés par paramètre (_SL_ et _SrL_).

Le deuxième script de "normalisation" nous a permis de normaliser les données en % de la durée de la systole (selon la méthode décrite précédemment) et moyenner sur 3 à 5 cycles cardiaques chacun des paramètres issus du STE. Le troisième script nous a permis de calculer, à partir des valeurs de rotations basales et apicales, la torsion nette du VG, à chaque % de la durée de la systole. Et enfin, le quatrième script nous a permis de regrouper

l'ensemble des données d'un même groupe, de les moyenner entre elles et de déceler l'ensemble des pics et délais d'atteintes des pics individuels. A l'effort, étant donné la diminution importante de la durée de la diastole, un script spécifique a été développé pour normaliser les données de déformations ventriculaires de 0 à 100% de la durée de la diastole et non plus de 100 à 200% de la durée de la systole (méthodologie indispensable lorsque que la diastole devient plus courte que la systole) (Figure 33).



7. Traitement statistique

Les résultats sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type. Le traitement statistique a été réalisé à partir d'un logiciel spécifique (Statview 5.0, SAS Institute, Cary, NC, USA). Suivant les études et les objectifs à atteindre, des tests t de Student pour échantillons non appariés ainsi que des ANOVA à mesure répétée ont été utilisées. Des tests posthoc ont été utilisés quand cela s'est avéré nécessaire. L'étude des relations entre les variables a été réalisée à partir de la méthode des coefficients de corrélation de Pearson. Des analyses par régression multiple ont été effectuées afin de déterminer l'influence des paramètres mécaniques sur le remplissage ventriculaire gauche. Le seuil de significativité a été défini, pour toutes les analyses à $P < 0,05$.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Etude 1

Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects

The Key Role of Torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling

Grégory Doucende, MS; Iris Schuster, MD, PhD; Thomas Rupp, PhD; Aliona Startun, MD; Michel Dautat, MD, PhD; Philippe Obert, PhD; Stéphane Nottin, PhD

Background—The dynamics of systolic and diastolic strains and torsional mechanics of the left ventricle (LV) and their relation to diastolic filling never have been evaluated at various exercise intensities.

Methods and Results—Speckle tracking echocardiography was performed in 20 healthy sedentary subjects at rest and during a progressive submaximal exercise test at 20%, 30%, and 40% of maximal aerobic power. LV twist increased progressively with exercise intensity (10.5 ± 3.2 to $15.8 \pm 4.5^\circ$; $P < 0.001$), whereas longitudinal strain remained unchanged after the first workload, underlining the key role of torsional reserve in systolic-diastolic coupling during exercise. The increase in diastolic untwisting (-88.7 ± 34.2 to -182.9 ± 53.5 deg \cdot s $^{-1}$; $P < 0.01$) was correlated to enhanced systolic twist ($R = 0.61$; $P < 0.001$), and its magnitude of increase was significantly higher compared to diastolic longitudinal and circumferential strain rates ($119 \pm 64\%$ versus $65 \pm 44\%$ and $57 \pm 24\%$, respectively), emphasizing its contribution to diastolic filling. The timing of peak untwisting and the chronology of diastolic mechanical events were unchanged during effort. Untwisting was driven mainly by apical rotation and determined mitral opening and isovolumic relaxation time ($R = 0.47$ and 0.61 , respectively; $P < 0.001$), whereas basal rotation and longitudinal and circumferential diastolic strain rates were major determinants of increased early diastolic filling ($R = 0.64$, 0.79 , and 0.81 , respectively; $P < 0.001$).

Conclusions—The use of speckle tracking echocardiography gives new insights into physiological adaptive LV mechanics during incremental exercise in healthy subjects, underlining the key role of torsional mechanics. It might be useful to better understand the mechanisms of diastolic dysfunction and exercise intolerance in various pathological conditions. (*Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:00-00.)

Key Words: echocardiography ■ exercise ■ torsion mechanical

Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects

The Key Role of Torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling

Grégory Doucende, MS; Iris Schuster, MD, PhD; Thomas Rupp, PhD; Aliona Startun, MD; Michel Dautat, MD, PhD; Philippe Obert, PhD; Stéphane Nottin, PhD

Background—The dynamics of systolic and diastolic strains and torsional mechanics of the left ventricle (LV) and their relation to diastolic filling never have been evaluated at various exercise intensities.

Methods and Results—Speckle tracking echocardiography was performed in 20 healthy sedentary subjects at rest and during a progressive submaximal exercise test at 20%, 30%, and 40% of maximal aerobic power. LV twist increased progressively with exercise intensity (10.5 ± 3.2 to $15.8 \pm 4.5^\circ$; $P < 0.001$), whereas longitudinal strain remained unchanged after the first workload, underlining the key role of torsional reserve in systolic-diastolic coupling during exercise. The increase in diastolic untwisting (-88.7 ± 34.2 to $-182.9 \pm 53.5 \text{ deg} \cdot \text{s}^{-1}$; $P < 0.01$) was correlated to enhanced systolic twist ($R = 0.61$; $P < 0.001$), and its magnitude of increase was significantly higher compared to diastolic longitudinal and circumferential strain rates ($119 \pm 64\%$ versus $65 \pm 44\%$ and $57 \pm 24\%$, respectively), emphasizing its contribution to diastolic filling. The timing of peak untwisting and the chronology of diastolic mechanical events were unchanged during effort. Untwisting was driven mainly by apical rotation and determined mitral opening and isovolumic relaxation time ($R = 0.47$ and 0.61 , respectively; $P < 0.001$), whereas basal rotation and longitudinal and circumferential diastolic strain rates were major determinants of increased early diastolic filling ($R = 0.64, 0.79$, and 0.81 , respectively; $P < 0.001$).

Conclusions—The use of speckle tracking echocardiography gives new insights into physiological adaptive LV mechanics during incremental exercise in healthy subjects, underlining the key role of torsional mechanics. It might be useful to better understand the mechanisms of diastolic dysfunction and exercise intolerance in various pathological conditions. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:586-594.)

Key Words: echocardiography ■ exercise ■ torsion mechanical

During diastole, left ventricle (LV) filling results from a complex interplay among numerous factors, such as myocardial relaxation, LV compliance, untwisting, and loading conditions. During systole, contraction of the cardiomyocytes induces both normal and shear strains, including LV torsion (ie, basal clockwise rotation and apical counterclockwise rotation) due to the helical orientation of myofibers.¹⁻³ LV diastolic untwisting is a consequence of both an active relaxation of the myocardium and a release of the energy stored in compressed titin⁴ and elastic components of the intersitium.⁵ Importantly, untwisting occurs predominantly during isovolumic relaxation (IVR) and promotes LV suction by increasing LV intraventricular (ie, from apex to base) pressure gradients.^{6,7} Interestingly, LV untwisting is decreased or delayed in states associated with diastolic dysfunction, such as tachycardia-induced heart failure,⁸ dilated car-

diomyopathy,⁹ and aortic stenosis,¹⁰ or following strenuous exercise.¹¹ The evaluation of LV normal and shear strains and their timing during diastole is therefore of significant interest to assess diastolic dysfunction.

Clinical Perspective on p 594

Exercise stress echocardiography is a powerful tool to provide additional diagnostic and prognostic information in a variety of diseases¹² and allows early detection of subtle myocardial dysfunction. During exercise, the increase in stroke volume is limited by diastolic filling^{13,14} because the increase in heart rate shortens the duration of diastole. Additionally, LV filling must be accomplished at relatively low filling pressures to avoid pulmonary vascular congestion. Early studies underlined the key role of untwisting in LV filling during exercise,¹⁵⁻¹⁷ but the time course of diastolic mechanical events, including both LV

Received February 2, 2010; accepted June 21, 2010.

From the Physiology and Physiopathology of Cardio-vascular Adaptations to Exercise (G.D., T.R., P.O., S.N.), Faculty of Sciences, Avignon, France; and Dysfunction of Vascular Interfaces Research Laboratory (I.S., A.S., M.D.), Faculty of Medicine, Montpellier I University and Nimes University Hospital Center, Nimes, France.

Correspondence to Stéphane Nottin, EA 4278, Laboratoire de physiologie et physiopathologie des adaptations cardiovasculaires à l'exercice, 33 Rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France. E-mail stephane.nottin@univ-avignon.fr

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circ Cardiovasc Imaging is available at <http://circimaging.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.943522

Downloaded from circimaging.ahajournals.org by on September 15, 2010

strains and torsional mechanics, has not been fully described. Moreover, no data are available regarding kinetics with increasing exercise intensity and timing of diastolic myocardial events during incremental exercise. Recently, speckle tracking echocardiography (STE) has provided the ability to quantify LV strains¹⁸ and torsion¹⁹ at rest and during exercise.^{15,16}

In the present study, we aimed to describe dynamics and timing of LV myocardial mechanical events during an incremental exercise test. We used STE at rest and during an exercise conducted on a dedicated ergometer. We hypothesized that diastolic untwisting would increase progressively with exercise intensity, paralleling enhanced systolic twisting, and that amplitude and timing of LV diastolic mechanics would adapt to preserve or enhance LV filling when diastole shortens during effort.

Methods

Study Population

We evaluated 20 young (mean age \pm SD, 25 \pm 9 years), healthy, sedentary men. None reported regular training habits or had any clinical or anamnestic evidence of cardiovascular disease or arterial hypertension. Subjects were excluded if resting echocardiography demonstrated an ejection fraction <50%, significant valvular disease, abnormal right ventricle function, or systolic arterial pulmonary pressure >35 mm Hg. This study was approved in Nîmes from a part of the national ethics committee, and written informed consent was obtained from all subjects.

Experimental Protocol

Body height and mass were assessed. The maximal aerobic power was initially estimated via the Wasserman equation [(body mass \times (50.72 - 0.372 \times age)) - 350]/10.3 and corrected for the semisupine position (20% was removed from normal values).

The subjects were installed on a dedicated semisupine cycling ergometer (E-Bike). After a 15- to 20-minute resting period, each subject underwent an exercise test that included 3 workload stages of 6 minutes duration at 20% (W1), 30% (W2), and 40% (W3) of their maximal aerobic power and then stages of 1 minute from 50% to exhaustion by 10% increments. The pedaling rate was kept constant at 70 rpm for all subjects.

Two-dimensional and Doppler echocardiographic data were recorded at the end of the resting period and during the last 4 minutes of the W1, W2, and W3 stages. During the last 30 seconds of the test, we measured stroke volume. Gas exchanges were measured continuously by means of a cardiopulmonary exercise system (Ergocard). Systemic arterial blood pressure was measured during each stage of exercise in the left arm using manual sphygmomanometry and auscultation. Mean arterial pressure was calculated as 1/3(systolic pressure) + 2/3(diastolic pressure).

Echocardiographic Data Acquisition

Images were obtained with a commercially available system (Vivid 7) with a 3.5-MHz sector scanning electronic transducer. We recorded cine loops in parasternal short-axis (basal, papillary muscle, and apical levels) and apical 4-chamber views. Two-dimensional gray-scale harmonic images were obtained at a rate of 65 to 90 frames per second, and color tissue velocity images were acquired at a rate of 120 to 140 frames per second. Images were acquired in cine loops triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent offline analysis with dedicated software (EchoPac 6.0).

Two-Dimensional and Tissue Doppler Echocardiography

M-mode measurements were obtained offline from the parasternal short-axis view recorded at the papillary muscle level. Pulsed

Doppler LV inflow (E- and A-wave) recordings were performed in the apical 4-chamber view. Aortic blood flow velocity was recorded in the ascending aorta with a 2.0-MHz transducer (Pedof) placed at the suprasternal notch to assess stroke volume and cardiac output, as previously used in our laboratory.^{20,21} Systemic vascular resistance was estimated at each workload as mean arterial pressure divided by cardiac output. We measured the time delay in milliseconds from the onset of the ECG QRS interval to the onset of aortic blood flow (aortic opening [AO]), the peak of aortic blood flow, the end of aortic blood flow (aortic closure [AC]), the onset of early filling blood flow (mitral opening [MO]), the peak of early filling blood flow (peak-E), and the end of early filling blood flow. IVRT was calculated as MO - AC.

Tissue Doppler evaluation was performed offline from color cine loops recorded in the apical 4-chamber view. We assessed wall motion velocities at the mitral annulus level on the septal and lateral walls. The ratio of transmitral peak-E on peak early myocardial velocity of the lateral wall was used as an index of LV filling pressure.²²

STE

Analysis of strain and torsion was conducted as previously described.^{11,23} After manually tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2D sequence, the software automatically tracked myocardial motion. Whenever the software signaled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial trace line, the width of the region of interest, or both until a better tracking score could be obtained. Results were averaged on 3 to 5 cardiac cycles. LV longitudinal strain and strain rate (SR) were assessed using an apical 4-chamber view. Circumferential strain, SR, and LV rotation and rotational rate were assessed from short-axis views at basal and apical levels. Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve and that the apical plane was acquired with the probe in a caudal position to improve LV apical rotation measurement.²⁴

Two-dimensional strain data were processed with a specific toolbox (Scilab 4.1) developed in our laboratory. For temporal analysis, this software adjusted all strain variables for intersubject differences in heart rate and transducer frame rate acquisition. The time sequence was normalized to the percentage of systolic and diastolic duration (ie, AC represented 100% of systole, and end of cardiac cycle represented 100% of diastole) using interpolations. After normalization, the software averaged the data from 3 to 5 cardiac cycles and performed the detection of peak strain events and their timing (expressed as percentage of systolic duration). Net LV torsion was calculated as the instantaneous difference between LV apical and LV basal rotations. We calculated the following indexes of diastolic function during IVR: untwisting angle ($UT^\circ = \text{twist at AC} - \text{twist at end-IVR}$); percentage of untwisting during IVRT [$\%UT_{IVRT} = (UT^\circ / \text{twist at AC}) \times 100$]; and mean rate of untwisting during the IVRT (mean UT_{IVRT} , $\text{deg} \cdot \text{s}^{-1} = -UT^\circ / \text{IVRT}$). To assess the dynamics of global LV torsion and its relationship to radial displacement (reflecting volumetric changes of the LV) throughout the cardiac cycle, we constructed twist-radial displacement loops.^{11,25} Radial displacement data from 6 segments in basal and apical short-axis planes were averaged to obtain the mean value of radial displacement.

Statistical Analysis

All values in the text and tables are expressed as mean \pm SD and are shown as mean \pm SE in the figures. The statistical analysis was performed using specific software (Statview 5.0). For each cardiac variable, a repeated-measures ANOVA was performed with post hoc Bonferroni correction. Linear regressions were used to determine the relationships among IVRT, peak-E, and LV diastolic mechanical events. A multiple stepwise regression analysis was done to determine the mechanical events responsible for the increase in early filling during effort. Statistical significance for all analyses was assumed at $P < 0.05$. Intraobserver reproducibility of STE previously was assessed in 12 subjects and was inferior at 8% for both strains and rotations.

Table 1. Resting Echocardiographic and Blood Pressure Data

	Mean±SD
Heart rate, bpm	66±9
Stroke volume, mL	99±14
Cardiac output, L·min ⁻¹	6.4±1.4
Blood pressure, mm Hg	
Systolic	127±9
Diastolic	86±7
LV-EDV, mL	132±17
LV-ESV, mL	43±8
IVST, cm	0.9±0.1
PWT, cm	0.9±0.1

EDV indicates end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; IVST, inter-ventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness.

Results

Height and body mass of the subjects were 177 ± 5 cm and 72 ± 8 kg, respectively. Resting echocardiographic and blood pressure data are shown in Table 1. At the end of exercise, the maximal values were as follows: aerobic power, 221 ± 33 W; oxygen uptake, 34 ± 5 mL·min⁻¹·kg⁻¹; heart rate, 179 ± 12 bpm; systolic pressure, 197 ± 8 mm Hg; diastolic pressure, 99 ± 7 mm Hg; stroke volume, 115.9 ± 17.3 mL; cardiac output, 20.6 ± 2.7 L·min⁻¹. The W1, W2, and W3 stages were performed at $19\pm 1\%$, $28\pm 1\%$, and $38\pm 2\%$ of maximal aerobic power, respectively. Heart rate during each stage was 100 ± 12 , 110 ± 12 , and 121 ± 12 bpm, respectively.

Kinetics of LV Hemodynamic Parameters

Kinetics of LV internal diameters and stroke volume are shown in Figure 1. LV end-diastolic diameter increased from rest to W1 and then slightly decreased from W1 to W3. LV end-systolic diameter progressively decreased from rest to W3. Stroke volume increased by $14\pm 8\%$ from rest to W1 and then remained constant until W3. Peak-E increased from rest to W2 (0.88 ± 0.19 versus 1.23 ± 0.17 m·s⁻¹; $P<0.0001$) then remained constant (1.23 ± 0.17 versus 1.28 ± 0.17 m·s⁻¹; NS), whereas mean peak early diastolic myocardial velocity increased only between rest and W1 (12.4 ± 1.7 versus 14.6 ± 1.3 cm·s⁻¹; $P<0.0001$) then plateaued until W3 (14.6 ± 1.3 versus 14.7 ± 1.9 cm·s⁻¹; NS). E/E' ratio, an index of LV filling pressure, increased from rest to W1

(6.5 ± 1.1 versus 7.5 ± 1.4 mm Hg; $P<0.0001$), and then remained constant (7.5 ± 1.4 versus 8.1 ± 1.5 , NS).

Kinetics of LV Systolic Strains

Kinetics of LV longitudinal and circumferential (averaged from basal and apical levels) peak systolic strains and LV rotations are shown in Figure 2. LV longitudinal strain increased only from rest to W1, whereas LV circumferential strain and rotations progressively increased from rest to W3. As a result, LV torsion increased progressively from rest to W3 (10.5 ± 3.2 to $15.8\pm 4.5^\circ$; $P<0.0001$). Times to peak strains and torsion did not change during exercise excepted for LV apical rotations, which appeared earlier at W2 and W3 (Table 2).

Peak LV systolic SR and rotational and twisting rates progressively increased from rest to W3. Respective times to peak were not affected by exercise intensity except for LV peak basal rotational rate, which was significantly delayed during exercise. LV peak apical rotational rate showed no significant change from rest to exercise and occurred earlier than all other peak SRs (Table 3) independent of exercise intensity.

Kinetics of LV Diastolic Strains

During diastole, peak LV SR and rotational and untwisting rates increased progressively from rest to W3 (Table 3). A strong correlation was observed between peak LV torsion and peak LV untwisting rate ($R=0.61$; $P<0.001$). The magnitude of increase (expressed as percentage of resting conditions) was significantly higher for the LV untwisting rate ($119\pm 64\%$) than for changes of peak longitudinal and circumferential diastolic SRs ($65\pm 44\%$ and $57\pm 24\%$, respectively) (Figure 3). Whatever the exercise intensity, peak LV apical rotational and untwisting rates occurred closely to MO, whereas peak LV basal rotational rate and SRs were concomitant with transmitral peak-E (Figure 4). Peak untwisting rate ($R=0.63$; $P<0.001$) and peak LV diastolic apical rotational rate ($R=0.48$; $P<0.001$) were correlated with IVRT, whereas peak LV diastolic basal rotational rate and longitudinal and circumferential SRs were related to peak-E ($R=0.64$, 0.79 , and 0.81 , respectively; $P<0.001$). The stepwise regression analysis showed that these mechanical events mainly explained the increase in peak-E with exercise intensity (Table 4).

Mean UT_{IVRT} progressively increased from rest to W3 (Table 5). The $\%UT_{IVRT}$ decreased from rest to W1

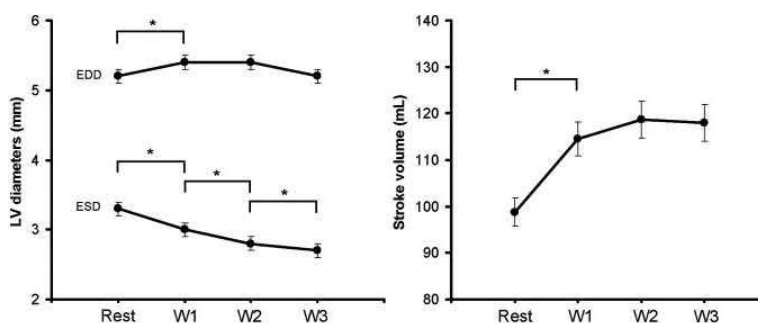


Figure 1. Kinetics of LV end-diastolic and end-systolic diameters and stroke volume. EDD indicates end-diastolic diameter; ESD, end-systolic diameter. *Significant difference.

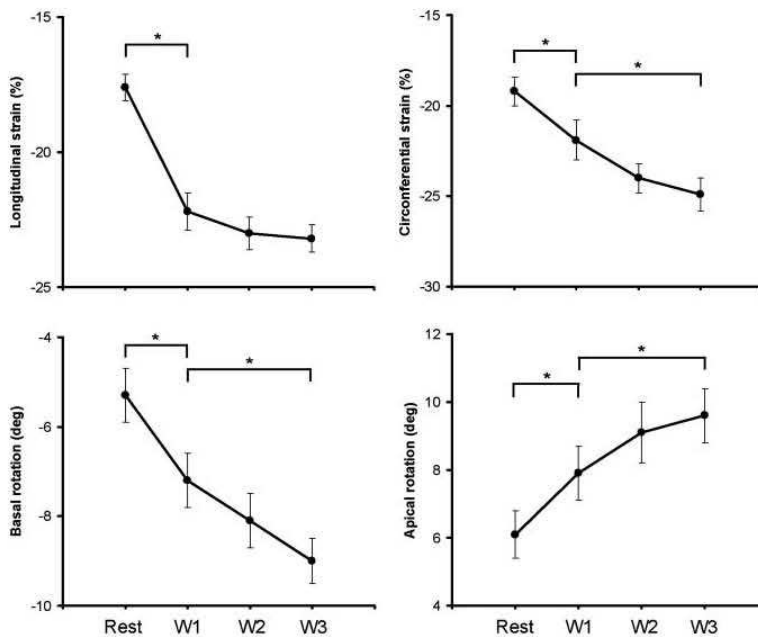


Figure 2. Kinetics of LV systolic strains. *Significant difference.

($45.3 \pm 22.5\%$ versus $28.0 \pm 15.4\%$; $P=0.0003$) then remained unchanged during exercise (from $28.0 \pm 15.4\%$ to $30.6 \pm 16.6\%$, NS). Peak untwisting rate occurred during the IVRT at rest and was delayed after MO during exercise when the IVRT shortened (Figure 4). UT° was stable from rest to W3 (between 3.5 ± 1.6 and $4.1 \pm 2.1^\circ$; NS).

Twist-radial displacement loops (Figure 5) indicated that exercise intensity did not affect the relationship between radial displacement and torsion during the cardiac cycle. Systole was characterized by a roughly linear relationship between torsion and radial displacement and diastole by rapid untwisting before radial displacement.

Discussion

This study based on STE reports comprehensive kinetics of LV systolic and diastolic strains and torsion and their relationship to diastolic filling at different submaximal exercise intensities in healthy sedentary subjects. The major findings of the study were (1) that LV systolic twist increased progressively with exercise intensity, whereas systolic longitudinal strain remained unchanged after the first workload, underlining the key role of torsional reserve in systolic-diastolic coupling during exercise, and (2) that increased dia-

stolic untwist, paralleling enhanced systolic twist, was driven mainly by early apical rotation and determined early mitral valve opening, whereas basal rotation and longitudinal and circumferential diastolic SRs were major determinants of increased early diastolic filling.

Key Role of LV Torsional Reserve in Systolic-Diastolic Coupling During Exercise

Very few data are available regarding the kinetics of LV strains during an incremental exercise test.²⁶ Using STE, we observed that although longitudinal strains remained unchanged after the first workload of 20% of maximal aerobic power (Figure 1), LV circumferential strains, rotations, and torsion increased regularly with exercise intensity. The underlying mechanisms responsible for this heterogeneous response of LV strains are not well understood. LV torsion results from a complex arrangement of myocardial fibers within the LV wall.^{27,28} Contraction of the opposite helically oriented fibers creates LV torsion, which follows subepicardial layers because of their longer lever,¹ and the progressive increase in LV torsion during effort reflected a higher contribution of subepicardial versus subendocardial layers.²⁹ An explanation could be that subendocardial contractility could be blunted during effort because of its higher sensitivity to local ischemia.³⁰ Another explanation could be based on the regular decrease in LV end-diastolic diameters observed with exercise intensity (Figure 1). Indeed, a decrease in LV internal diameters improves the mechanical advantage of subepicardial layers^{29,31} that in turn could progressively enhance LV torsion during effort.

During the incremental exercise, the increase in LV untwisting rate was progressive and correlated to enhanced systolic torsion. The magnitude of increase was signifi-

Table 2. Time to Peak of LV Strains, Rotations, and Torsion

	Rest	W1	W2	W3
Longitudinal strain	103±8	103±5	102±6	100±6
Circumferential strain	103±8	104±6	104±6	104±7
Basal rotation	108±20	109±13	109±16	111±17
Apical rotation	91±7	89±10	78±18*	72±18
Torsion	92±4	93±7	92±5	92±6

Data are presented as mean±SD percentage of systolic duration. *Significant difference from previous workload.

Table 3. Peak and Time-to-Peak SRs, Rotational Rates, and Untwisting Rate During Systole and Diastole

	Rest	W1	W2	W3
Systole				
Longitudinal SR, s ⁻¹				
Peak	-0.96±0.14	-1.36±0.22*	-1.51±0.23*	-1.75±0.23*
TTP	44±11	43±7	44±7	39±8
Circumferential strain rate, s ⁻¹				
Peak	-1.18±0.15	-1.49±0.23*	-1.86±0.30*	-1.98±0.25*
TTP	46±5	47±7	46±6	47±9
Basal rotational rate, deg · s ⁻¹				
Peak	-72.0±16.5	-92.2±32.6*	-107.5±35.5*	-117.7±29.4
TTP	60±9	65±11*	66±10	68±11
Apical rotational rate, deg · s ⁻¹				
Peak	79.1±16.8	105.8±21.3*	117.5±23.6	133.1±23.7*
TTP	24±4	23±5	23±5	23±6
Twisting rate, deg · s ⁻¹				
Peak	68.3±15.6	97.1±31.9*	114.9±28.8*	124.1±35.3
TTP	56±11	52±18	55±17	53±18
Diastole				
Longitudinal strain rate, s ⁻¹				
Peak	1.24±0.34	1.77±0.36*	1.89±0.36	1.95±0.38
TTP	142±6	143±7	143±8	143±10
Circumferential strain rate, s ⁻¹				
Peak	1.00±0.14	1.42±0.21*	1.79±0.26*	1.87±0.27
TTP	145±6	145±8	146±11	146±12
Basal rotational rate, deg · s ⁻¹				
Peak	49.9±18.3	79.1±21.0*	90.8±29.5*	109.2±27.9*
TTP	135±16	141±18	144±19	148±21
Apical rotational rate, deg · s ⁻¹				
Peak	-78.5±31.3	-115.1±38.4*	-139.5±53.2*	-167.3±61.8*
TTP	114±10	119±9	119±6	114±6
Untwisting rate, deg · s ⁻¹				
Peak	-88.7±34.2	-119.3±42.8*	-157.1±53.0*	-182.9±53.5*
TTP	119±9	121±7	122±8	122±7

TTP indicates time-to-peak SR.

*Significant difference from previous workload.

cantly higher for untwisting rate than for other mechanical components (Figure 3 and Table 3), confirming its key role when diastolic time shortens.^{15–17} During diastole, whatever the exercise intensity, LV untwisting occurs earlier than LV normal strains, inducing an LV intraventricular pressure gradient that drives LV filling.⁶ The extent of untwisting increase was highly significant even between W2 and W3, suggesting that there is still an untwisting reserve when exercise intensities are higher.

This important torsional reserve probably plays a key role in systolic-diastolic coupling during exercise: A decreased end-diastolic volume due to a shortened filling period could induce enhanced systolic LV twist, which in turn results in increased diastolic untwisting to enable rapid filling and thus support stroke volume. Previous studies demonstrated the close functional relationship in normal subjects^{6,17} between

systolic twisting and early diastolic untwisting, generating ventricular recoil and a negative intraventricular pressure gradient or suction. However, the present study is, to our knowledge, the first to report the kinetics of torsional mechanics with increasing exercise intensities. Our results suggest that the contribution of LV torsional mechanics might become more important to LV filling as diastole shortens with increasing heart rates. Thus, the storage of energy during LV twist that is released during early diastole seems to be a fundamental mechanism to support diastolic filling with increasing workloads.

Unchanged Timing of Mechanical Diastolic Events

The timing of diastolic mechanics are of major interest to better understand diastolic function, but studies in normal

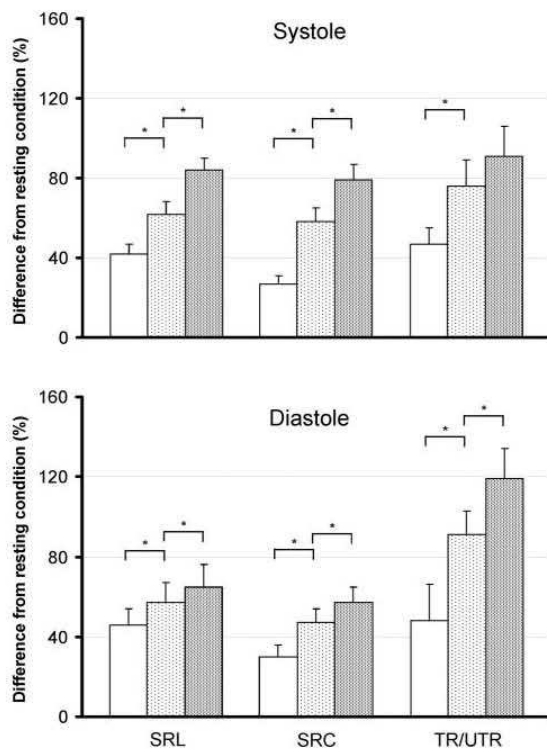


Figure 3. Variation from resting condition to W1 (no shading), W2 (light shading) and W3 (dark shading) of myocardial SR and twist-untwist rate during systole and diastole. SRC indicates circumferential SR; SRL, longitudinal SR; TR/UTR, twist-untwist rate. *Significant difference.

subjects according to exercise intensity are lacking.^{16,17} Our results indicated that all time periods of the cardiac cycle were reduced proportionally with increasing heart rate (Figure 4) and that the chronology of different diastolic mechanical events was respected when time was expressed in percentage of systolic duration. The time-to-peak untwisting rate during effort was not different from resting values and was not affected by exercise intensity (Figure 4 and Table 3). Diastolic untwisting always occurred close to MO, preceding peak diastolic longitudinal and circumferential SRs, which occurred close to transmitral peak-E (Figure 4) as evidenced by the similar profile of the torsion-radial displacement loops during diastole at rest and during exercise (Figure 5). The $\%UT_{IVRT}$ decreased only from rest to W1 but was not further affected by exercise intensity. Very few studies reported $\%UT_{IVRT}$ during effort. Notomi et al¹⁷ obtained similar results at a heart rate of 112 ± 10 bpm, whereas Esch et al¹⁶ did not find any difference between rest and effort in young healthy subjects. UT° was approximately 4° at rest and whatever the exercise intensity (Table 5), implying that a constant angle of untwist enabled a sufficient drop in LV pressure to MO. During effort, at end-systole, the atrio-ventricular pressure gradient is higher compared to resting values,³² suggesting that for a given elastic recoil (ie, for a

given untwisting angle), the drop in LV pressure is higher during effort.

The Specific Roles of Apical and Basal Rotations

Previous studies documented that the LV apex rotates earlier than the LV base at rest,^{16,17,33} but information on timing of LV rotational events during exercise is missing. The results from the present study highlight that this chronology was respected during effort (Figure 4). Moreover, the difference between time-to-peak apical and basal rotation was increased when exercise intensity increased. Peak apical rotation occurred early in systole and time to peak shortened when exercise intensity increased (Table 2), whereas peak basal rotation occurred after AC, and time to peak remained constant during effort.

Consequently, during diastole, peak rotational rate occurred earlier at the apex, close to MO, whereas peak basal rotation occurred later, close to peak-E. At rest and during incremental exercise, the diastolic untwisting rate closely followed apical rotation, and their peaks occurred closely to MO. Strong correlations were found among peak untwisting, diastolic apical rotational rate, and IVRT, underlining their role for early MO when heart rate increases. Peak basal rotational rate appeared close to transmitral peak-E (Tables 3 and 5). Strong correlations were found between peak-E and peak basal rotational rate, and stepwise regression analysis (Table 4) showed that 57% of peak-E was determined by 2 main factors: peak basal rotational rate (which was the strongest predictor) and longitudinal SR.

Previous studies also observed an apex-to-base dispersion in regional timing of LV strain events.^{34–36} The postsystolic strains of basal regions, partly due to a higher electrical-mechanical delay,³⁷ have already been reported as an active mechanism enhancing the apex-to-base gradient of relaxation that facilitates rapid expansion of the LV cavity near the apex, causing a rapid decrease of LV pressure during IVRT.³⁵ The results of the present study demonstrate that this mechanism also is observed during effort.

Clinical Implications

To our knowledge, this study is the first to report dynamics of LV torsion and strains during an incremental submaximal exercise test in healthy sedentary subjects. It gives new insights into physiological adaptive mechanisms of myocardial mechanics to preserve stroke volume when diastolic time shortens during effort, underlining the key role of torsional reserve in systolic-diastolic coupling with increasing workloads.

This potential of STE to assess the kinetics of LV diastolic mechanics and their interaction with LV filling during an incremental exercise is of major interest in the investigation of LV diastolic dysfunction in various pathological conditions.^{9,17} Previous studies documented altered torsional mechanics in aortic stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy,^{11,19,23} but subtle dysfunction might become more apparent with exercise.

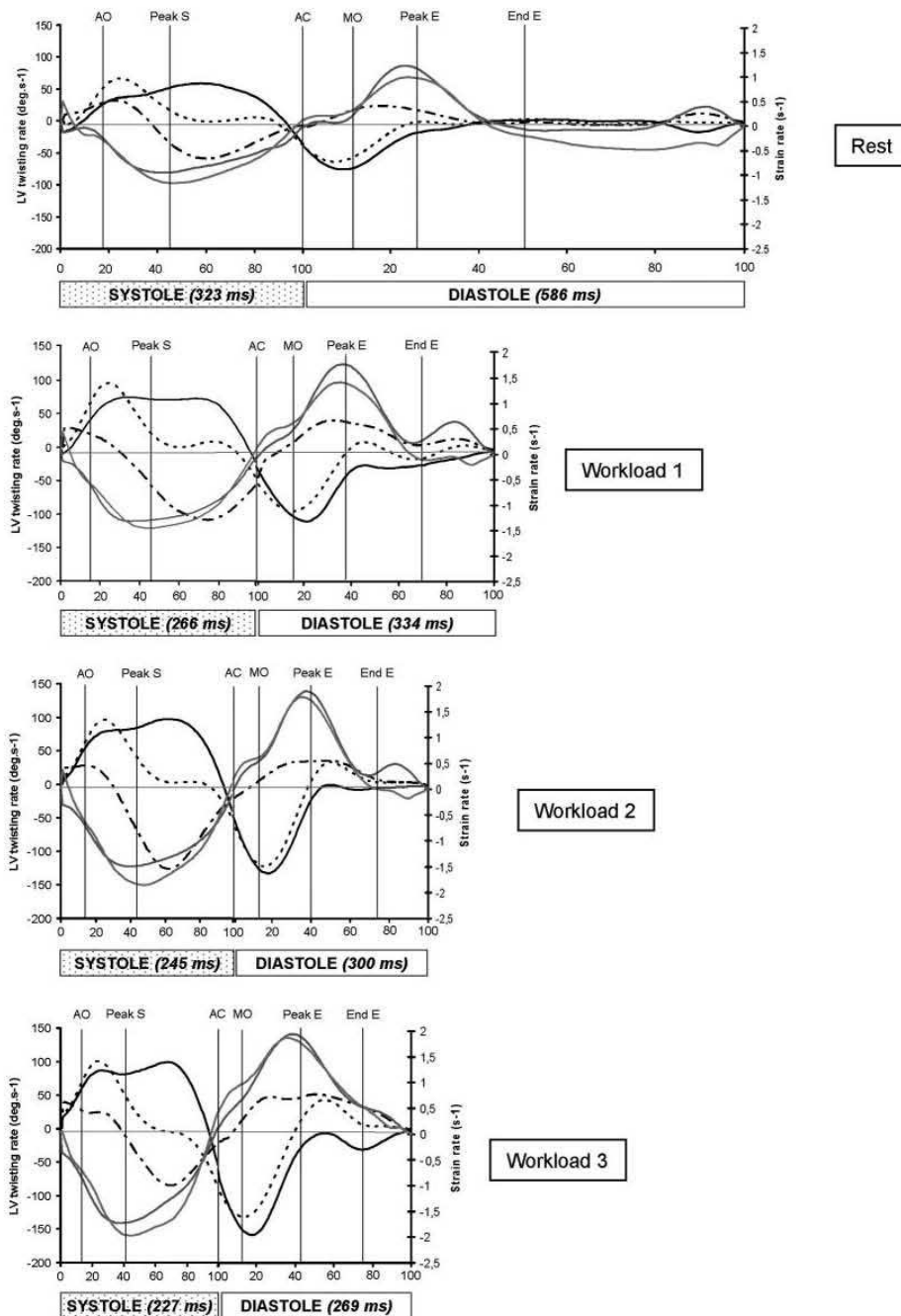


Figure 4. Myocardial strain and twist-untwist rates averaged for 20 healthy sedentary subjects. Values are expressed as percentage of systolic and diastolic duration and scaled to their respective duration. Solid line indicates twist-untwist rate; dotted line, apical rotational rate; dashed-dotted line, basal rotational rate; blue line, longitudinal SR; red line, circumferential SR. AO indicates aortic opening; End E, end of early filling; Peak S, peak ejection velocity.

Few studies investigated LV torsion in patients at rest and at 1 single exercise load with a maximal heart rate ≤ 100 bpm. In patients with heart failure with preserved ejection fraction,³⁸ LV twist did not rise normally with exercise, and the diastolic untwisting rate was significantly lower

than in controls. In a study of 7 patients with hypertrophic cardiomyopathy,¹⁷ systolic torsion was higher in the patients than in the controls at rest but did not increase normally with exercise, whereas untwisting was delayed and nonenhanced.

Table 4. Stepwise Multiple Regression Analysis

Independent Variable	Dependent Variable (Peak-E)		
	Coefficient	SE	P
LV peak diastolic basal rotational rate	0.003	0.001	0.0002
LV peak diastolic longitudinal SR	0.231	0.055	0.0001
$R^2=0.566$			

The possibility of following the dynamics of these variables at different submaximal exercise intensities in patients should allow better understanding of the underlying mechanisms of exercise intolerance. Besides altered relaxation and increased ventricular stiffness, altered untwisting should be considered as 1 possible mechanism that contributes to exertional dyspnea.

Study Limitations

The use of STE limits the frame rate so that strain mechanics can be explored only at submaximal exercise intensities. However STE has greater feasibility and reproducibility than tissue Doppler imaging and allows timing of different mechanical events with sufficient accuracy for the explored exercise intensities and with a mean heart rate of 120 bpm at W3. Furthermore, stroke volume leveled off at W2 and remained unchanged between W2 and W3, so we can assume that major adaptive mechanisms during exercise took place during the 3 explored workloads. Previous studies indicated that exercise at 120 to 130 bpm was sufficient to detect diastolic dysfunction occurring during effort.^{12,17}

The exact location of the basal and apical planes may be different from patient to patient. However, previous studies have validated the accuracy of STE versus tagged MRI,¹⁹ and care was taken to be at similar planes both at rest and during exercise.

Table 5. LV Diastolic Parameters

	Rest	W1	W2	W3
Mean UT_{IVRT} , deg · s ⁻¹	64.1±28.8	76.9±35.7	103.6±47.7*	110.7±47.6
UT°	3.9±1.5	3.5±1.6	4.1±2.1	3.8±1.9
% UT_{IVRT}	45.3±22.5	28.0±15.4*	30.6±16.6	29.8±20.4
IVRT				
Time, ms	66±18	46±13*	41±12	35±10
% systolic duration	20±6	17±5*	16±5	15±5
Time to transmitral peak-E				
Time, ms	480±33	394±35*	364±33*	342±35*
% systolic duration	149±9	149±10	149±10	151±10

Data are presented as mean±SD.
*Significant difference from previous workload.

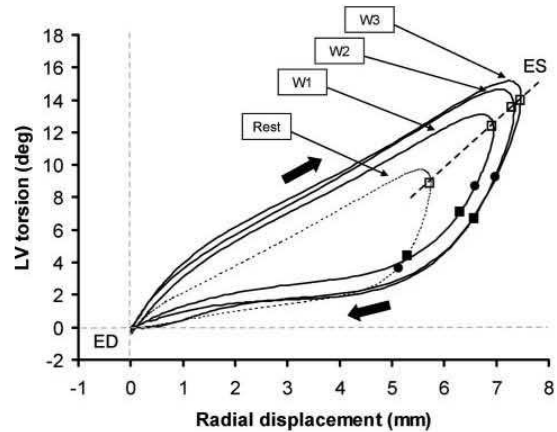


Figure 5. Twist-radial displacement loops. Open square indicates AC; solid circle, MO; solid square, peak untwisting rate. ED indicates end diastole; ES, end systole.

Acknowledgments

We thank the Medical Sports Center of Nîmes city for support.

Disclosures

None.

References

- Ingels NB Jr, Hansen DE, Daughters GT II, Stinson EB, Alderman EL, Miller DC. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res.* 1989;64:915–927.
- Morgenstern S. The Robert L. Levy collection of William Harvey and the cardiac classics. *Acad Bookman.* 1974;27:3–14.
- Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res.* 1969;24:339–347.
- Helmes M, Lim CC, Liao R, Bharti A, Cui L, Sawyer DB. Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole. *J Gen Physiol.* 2003;121:97–110.
- Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB Jr. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H640–H647.
- Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ, Shiota T, Greenberg NL, Thomas JD. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H505–H513.
- Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Dissociation between left ventricular untwisting and filling: accentuation by catecholamines. *Circulation.* 1992;85:1572–1581.
- Tibayan FA, Lai DT, Timek TA, Dagum P, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Alterations in left ventricular torsion in tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:43–49.
- Wang J, Buegler JM, Veerasamy K, Ashton YP, Nagueh SF. Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1326–1334.
- Stuber M, Scheidegger MB, Fischer SE, Nagel E, Steinemann F, Hess OM, Boesiger P. Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. *Circulation.* 1999;100:361–368.
- Nottin S, Doucende G, Schuster I, Tanguy S, Dauzat M, Obert P. Alteration in left ventricular strains and torsional mechanics after ultralong duration exercise in athletes. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:323–330.
- Phan TT, Abozguia K, Naluru Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L, Dwivedi G, Patel K, Steendijk P, Asrafian H, Henning A, Frenneaux

- M. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:402–409.
13. Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:1116–1121.
 14. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Gnanadevan M, Ahmed I, Frenneaux M. Left ventricular torsion and strain patterns in heart failure with normal ejection fraction are similar to age-related changes. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:793–800.
 15. Burns AT, La Gerche A, MacIsaac AI, Prior DL. Augmentation of left ventricular torsion with exercise is attenuated with age. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:315–320.
 16. Esch BT, Scott JM, Warburton DE, Thompson R, Taylor D, Baron JC, Paterson I, Haykowsky MJ. Left ventricular torsion and untwisting during exercise in heart transplant recipients. *J Physiol*. 2009;587:2375–2386.
 17. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserrano D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL, Thomas JD. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*. 2006;113:2524–2533.
 18. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Sordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789–793.
 19. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112:3149–3156.
 20. Vinet A, Nottin S, Lecoq AM, Guenon P, Obert P. Reproducibility of cardiac output measurements by Doppler echocardiography in prepubertal children and adults. *Int J Sports Med*. 2001;22:437–441.
 21. Schuster I, Thoni GJ, Ederhy S, Walther G, Nottin S, Vinet A, Boccara F, Khireddine M, Girard PM, Mauboussin JM, Rouanet I, Dauzat M, Cohen A, Messner-Pellenc P, Obert P. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol*. 2008;101:1213–1217.
 22. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation*. 1996;94:2138–2145.
 23. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2034–2041.
 24. van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OI, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Importance of transducer position in the assessment of apical rotation by speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:895–898.
 25. Beyar R, Yin FC, Hausknecht M, Weisfeldt ML, Kass DA. Dependence of left ventricular twist-radial shortening relations on cardiac cycle phase. *Am J Physiol*. 1989;257:H1119–H1126.
 26. Quintana M, Saha SK, Rohani M, Del Furia F, Bjernby J, Lind B, Brodin LA. Assessment of the longitudinal and circumferential left ventricular function at rest and during exercise in healthy elderly individuals by tissue-Doppler echocardiography: relationship with heart rate. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:451–457.
 27. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981;45:248–263.
 28. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13:301–319.
 29. Taber LA, Yang M, Podszus WW. Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech*. 1996;29:745–752.
 30. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart*. 1999;81:229–231.
 31. Gibbons Kroeker CA, Tyberg JV, Beyar R. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation: an experimental study in anesthetized dogs. *Circulation*. 1995;92:130–141.
 32. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res*. 1992;70:9–19.
 33. van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1705–H1711.
 34. Goetz WA, Lansac E, Lim HS, Weber PA, Duran CM. Left ventricular endocardial longitudinal and transverse changes during isovolumic contraction and relaxation: a challenge. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H196–H201.
 35. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek I, Wang J, Jahangir A, Seward JB, Belohlavek M. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:163–172.
 36. Zwanenburg JJ, Gotte MJ, Kuijper JP, Heethaar RM, van Rossum AC, Marcus JT. Timing of cardiac contraction in humans mapped by high-temporal-resolution MRI tagging: early onset and late peak of shortening in lateral wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1872–H1880.
 37. Prinzen FW, Augustijn CH, Allessie MA, Arts T, Delhaas T, Reneman RS. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J*. 1992;13:535–543.
 38. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, Frenneaux M, Sanderson JE. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:36–46.

CLINICAL PERSPECTIVE

Stress echocardiography is a powerful tool to provide additional diagnostic information in a variety of diseases and allows early detection of subtle myocardial dysfunction. Speckle tracking echocardiography has the potential to assess left ventricular (LV) strain and torsion during the cardiac cycle, but the kinetics of LV diastolic mechanics and their interaction with LV filling during incremental exercise have not been reported previously. This study shows that LV systolic twist and circumferential strain increased progressively with exercise intensity, whereas systolic longitudinal strain remained unchanged after the first imposed workload, underlining the key role of torsional reserve in systolic-diastolic coupling during exercise. During effort, the progressive increase in diastolic untwist, paralleling the increase in systolic twist, mainly was driven by early apical rotation and determined early mitral valve opening, whereas basal rotation and longitudinal diastolic strain rate were major determinants of increased early diastolic filling. The present study gives new insights into physiologic adaptive mechanisms of myocardial mechanics to preserve stroke volume when the length of diastole shortens during effort. By defining the normal response, these data also provide a reference with which the exercise response in pathologic states may be compared.

Etude 2**Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart**S. Nottin¹, G. Doucende¹, I. Schuster-Beck², M. Dauzat² and P. Obert¹¹EA 4278, *Physiology and Physiopathology of Cardiovascular Adaptations to Exercise, Faculty of Sciences, Avignon University, Avignon, France*²EA 2992, *Cardiovascular Research Laboratory, Faculty of Medicine, Montpellier I University, Nîmes, France*

The contraction of cardiomyocytes induces a systolic increase in left ventricular (LV) normal (radial, circumferential and longitudinal) and shear strains, whose functional consequences have not been evaluated, so far, in athletes. We used 2D ultrasound speckle tracking imaging (STI) to evaluate LV regional strain in high-level cyclists compared to sedentary controls. Sixteen male elite cyclists and 23 sedentary controls underwent conventional, tissue Doppler, and STI echocardiography at rest. We assessed LV long and short axis normal strains and shear strains. We evaluated circumferential–longitudinal shear strain from LV torsion, and circumferential–radial shear strain from the difference between subendocardial and subepicardial torsion. Apical radial strain ($42.7 \pm 10.5\%$ versus $52.2 \pm 14.3\%$, $P < 0.05$) and LV torsion (6.0 ± 1.8 deg versus 9.2 ± 3.2 deg, $P < 0.01$) were lower in cyclists than in controls, respectively. Rotations and torsion were higher in the subendocardial than in the subepicardial region in sedentary controls, but not in cyclists. Haemodynamic and tissue Doppler based indexes of global LV diastolic and systolic functions were not different between cyclists and controls. Athlete's heart is associated with specific LV adaptation including lower apical strain and lower myocardial shear strains, with no change in global LV diastolic and systolic function. These mechanical alterations could improve the cardiovascular adjustments to exercise by increasing the radial strain and torsional (and thus untwisting) response to exercise, a key element of diastolic filling and thus of cardiac performance in athletes.

(Received 5 May 2008; accepted after revision 31 July 2008; first published online 7 August 2008)

Corresponding author S. Nottin: Physiologie et Physiopathologie Adaptations Cardiovasculaires à l'Exercice, 33, Rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France. Email: stephane.nottin@univ-avignon.fr

Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart

S. Nottin¹, G. Doucende¹, I. Schuster-Beck², M. Dauzat² and P. Obert¹

¹EA 4278, Physiology and Physiopathology of Cardiovascular Adaptations to Exercise, Faculty of Sciences, Avignon University, Avignon, France

²EA 2992, Cardiovascular Research Laboratory, Faculty of Medicine, Montpellier I University, Nîmes, France

The contraction of cardiomyocytes induces a systolic increase in left ventricular (LV) normal (radial, circumferential and longitudinal) and shear strains, whose functional consequences have not been evaluated, so far, in athletes. We used 2D ultrasound speckle tracking imaging (STI) to evaluate LV regional strain in high-level cyclists compared to sedentary controls. Sixteen male elite cyclists and 23 sedentary controls underwent conventional, tissue Doppler, and STI echocardiography at rest. We assessed LV long and short axis normal strains and shear strains. We evaluated circumferential–longitudinal shear strain from LV torsion, and circumferential–radial shear strain from the difference between subendocardial and subepicardial torsion. Apical radial strain ($42.7 \pm 10.5\%$ versus $52.2 \pm 14.3\%$, $P < 0.05$) and LV torsion (6.0 ± 1.8 deg versus 9.2 ± 3.2 deg, $P < 0.01$) were lower in cyclists than in controls, respectively. Rotations and torsion were higher in the subendocardial than in the subepicardial region in sedentary controls, but not in cyclists. Haemodynamic and tissue Doppler based indexes of global LV diastolic and systolic functions were not different between cyclists and controls. Athlete's heart is associated with specific LV adaptation including lower apical strain and lower myocardial shear strains, with no change in global LV diastolic and systolic function. These mechanical alterations could improve the cardiovascular adjustments to exercise by increasing the radial strain and torsional (and thus untwisting) response to exercise, a key element of diastolic filling and thus of cardiac performance in athletes.

(Received 5 May 2008; accepted after revision 31 July 2008; first published online 7 August 2008)

Corresponding author S. Nottin: Physiologie et Physiopathologie Adaptations Cardiovasculaires à l'Exercice, 33, Rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France. Email: stephane.nottin@univ-avignon.fr

During systole, contraction of cardiomyocytes induces myocardial normal strains, including longitudinal shortening (from base to apex), circumferential shortening (perpendicular to radial and to the longitudinal axis) and radial thinning (perpendicular to epicardium and to the longitudinal axis) (Moore *et al.* 2000). Each strain can be defined as the fractional change in length compared to its end-diastolic length. Moreover, due to the helically orientated myofibres (Torrent-Guasp *et al.* 2001), following right-handed and left-handed helical pathways in the subendocardial and subepicardial layers, respectively (Greenbaum *et al.* 1981), contraction also induces shear strains (i.e. transmural strains) within the myocardium (Rosen *et al.* 2004) including longitudinal–radial, circumferential–radial and circumferential–longitudinal components. Magnetic resonance imaging (MRI) studies have provided detailed insight into myocardial relaxation mechanisms and shown that, during diastole, shear strains

decrease before normal strains (Rosen *et al.* 2004). This 'elastic recoil' (Notomi *et al.* 2006) causes the rapid reduction of left ventricular (LV) pressure that leads in turn to mitral valve opening and early filling (Dong *et al.* 2001; Notomi *et al.* 2008). Insight into myocardial normal and shear strains is therefore crucial for a better understanding of the complex LV mechanics that underlies LV function in the human heart.

The athlete's heart is a LV adaptation to long-term intensive endurance training characterized by an increase in chamber size, wall thickness and mass (Pelliccia *et al.* 1991). Most echocardiographic studies have evaluated ejection fraction and transmitral flow velocities to search for a relationship between cardiac hypertrophy and LV systolic and diastolic function (Pluim *et al.* 2000; Fagard, 2003). However, these haemodynamic variables do not provide any direct information about the myocardium motion and function. The tissue Doppler imaging (TDI) technique has been introduced to overcome this limitation

(Caso *et al.* 2000; Schmidt-Trucksäss *et al.* 2001; Nottin *et al.* 2004; Saghir *et al.* 2007). However, as TDI measures velocities relative to the direction of the ultrasound beam, it yields only the longitudinal component of LV mechanics. To the best of our knowledge, and despite their relevance in the comprehension of LV function, normal and shear strains have never been investigated to date in the athlete's heart. Sympathetic activity (Maruo *et al.* 2007; Notomi *et al.* 2008), by its inotropic and lusitropic effects, and also LV dimensions and loading conditions (Moon *et al.* 1994; MacGowan *et al.* 1996) are important determinants of normal as well as shear strains. Since all these parameters differ at rest between athletes and sedentary individuals, alterations in normal and shear strains might be expected in the athlete's heart. The non-invasive evaluation of LV strains has been so far limited to tagged MRI, which is not widely available, and cannot be used in routine clinical practice. Recently, the development of 2D ultrasound speckle tracking imaging (STI) has allowed the angle dependence of TDI to be overcome and LV normal strains to be non-invasively evaluated (Amundsen *et al.* 2006). Moreover, STI has the capability to assess LV torsion (Helle-Valle *et al.* 2005), and to distinguish torsion of the subendocardial and subepicardial layers of the myocardium (Hui *et al.* 2007), thus providing information on the circumferential-longitudinal and circumferential-radial components of shear strains, respectively. In the present study, we used STI to evaluate LV normal and shear strains underlying the global LV function in the athlete's heart.

Methods

Study population

We evaluated 16 male elite cyclists and 23 age-matched sedentary controls. The elite cyclists participated in national cross-country cycling events and had been training 12.4 ± 3.6 hours per week for 11.0 ± 4.8 years, whereas none of the sedentary men reported regular training habits. All subjects underwent conventional and colour tissue Doppler echocardiography. None of them had any clinical or historical evidence of cardiovascular disease or arterial hypertension. A biometric evaluation including assessment of body fat mass by skin-fold thickness measurements was performed on all subjects (Durnin & Rahaman, 1967). This study received approval from the local ethics committee and written informed consent was obtained from all subjects. The study conformed with the *Declaration of Helsinki*.

Echocardiographic image acquisition

Images were obtained in the left lateral decubitus position after a 15 min resting period using a commercially

available system (Vivid I, GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5 MHz sector scanning electronic transducer. Gains and filters were adjusted carefully to eliminate background noise and allow for a clear tissue signal. Two-dimensional greyscale harmonic images were obtained at a rate of 60–75 frames s^{-1} , and separate harmonic colour tissue velocity images were saved at a rate of 120–140 frames s^{-1} , depending on both the depth and the sector width. Images were acquired in cine loops triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent off-line analysis with dedicated software (EchoPac 6.0, GE Healthcare, Horten, Norway). Measurements in athletes and in controls were obtained in a blind fashion.

Standard parameters

Standard echocardiograms consisted of two-dimensional, M-Mode and Doppler blood flow measurements. M-Mode measurements were obtained, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography, in the parasternal long-axis view (Sahn *et al.* 1978). LV mass was calculated according to the Penn convention (Devereux *et al.* 1986). Pulsed Doppler LV inflow recordings, including early (E) and atrial (A) waves, were performed in the apical four-chamber view, with the sample volume at the tip level of the mitral valves. Stroke volume was calculated as the product of the aortic root area and the integral of the aortic blood flow velocity recorded from a five-chamber view. Cardiac output was calculated as the product of stroke volume and heart rate and systemic vascular resistances as the ratio of mean arterial pressures and cardiac output.

Tissue Doppler imaging

Color cine loops were recorded in the apical two-, three- and four-chamber views for subsequent off-line tissue Doppler analysis. We assessed wall motion velocities at the mitral annulus level on the septal, lateral, inferior, anterior, antero-septal and posterior walls. Peak myocardial systolic velocity (S_m) and early (E_m) and atrial (A_m) diastolic velocities were derived for each wall. The peak myocardial acceleration during isovolumic contraction (A_{IVC}), recorded at the level of the lateral wall of the mitral annulus, was also used as an index of global LV contractility (Hashimoto *et al.* 2005). The E/E_m ratio, recorded at the level of the lateral wall of the mitral annulus, was used as an index of LV filling pressure (Nagueh *et al.* 1997).

Speckle tracking imaging

The computer automatically selected suitable stable objects for tracking and then searched for them in the next frame using the sum of absolute difference

algorithm (Leitman *et al.* 2004). After manually tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2-D sequence, the software automatically tracked myocardial motion, creating six equidistant speckle tracking regions of interest in each image. Whenever the software signalled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial trace line and/or the region of interest width until a better tracking score could be obtained.

We evaluated three normal strains (Fig. 1), namely longitudinal and circumferential shortening/elongation and radial thickening/thinning, and two shear strains, namely shear in the circumferential and longitudinal plane and in the circumferential and radial plane. LV longitudinal strain and strain rate (SR) analysis was performed using an apical four-chamber view. Peak global longitudinal SR during the isovolumic relaxation period (SR_{IVR}), a preload independent index of LV relaxation, was calculated as proposed by Wang *et al.* (2007). Radial and circumferential strain and SR analysis was performed on short-axis views. LV rotations, resulting from circumferential-longitudinal shear strains inside the myocardium, were calculated from basal and apical short axis views. Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve, and that the

apical plane was acquired distally to the papillary muscle. The width of the region of interest was adjusted first, to include the entire myocardium. To obtain information on circumferential-radial strains, the region of interest was then set to include only the subendocardial and subepicardial layers in order to evaluate the difference in torsion between the inner and outer layers (Hui *et al.* 2007). Basal and apical rotation of the entire myocardium and subendocardial and subepicardial layers were analysed in 12 subjects blindly on two separate days by an experienced cardiologist in order to assess intraobserver reproducibility. Since the reproducibility was good, only data on the first assessment were presented in the present study (myocardium – c.v.: 5.4–11.9%; R^2 : 0.97–0.99; subendocardial layer – c.v.: 8.1–9.1%; R^2 : 0.92–0.99; subepicardial layer – c.v.: 13.3–13.9%; R^2 : 0.89–0.92).

In order to assess the dynamics of global LV twist and its relation to radial displacement throughout the cardiac cycle, we constructed twist-displacement loops (Nakai *et al.* 2006). Averaged radial displacement data from six segments in basal and in apical short-axis planes were summed and divided by 2 to obtain the mean value of radial displacement throughout the cardiac cycle. Twist-displacement loops were constructed for each subject. To create average twist-displacement loop in each

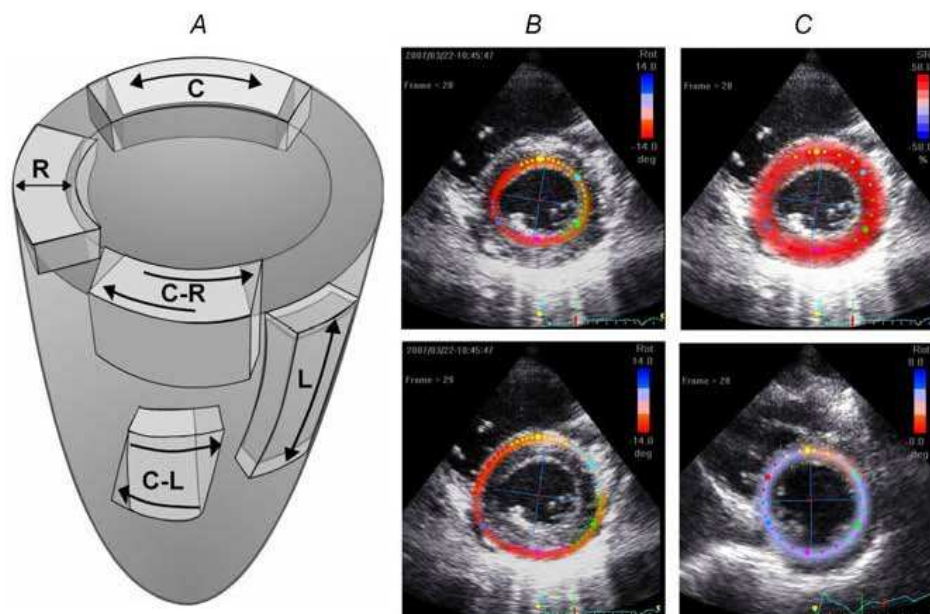


Figure 1 Directions of normal and shear strains

A, illustration of the systolic strains evaluated in the study: longitudinal (L), radial and circumferential (C) strains; circumferential-radial (C-R) and circumferential-longitudinal (C-L) shear strains. *B*, adjustment of the region of interest on both subendocardial and subepicardial layers in order to evaluate the difference of torsion between the inner and outer layers. *C*, adjustment of the region of interest on the entire myocardium to assess both LV basal and apical rotations.

group, the time sequence was normalized to the percentage of systolic duration.

All data were exported to a spreadsheet program (Microsoft Excel) to calculate LV torsion and torsion rate. To adjust all strain parameters for intersubject differences in heart rate, the time sequence was also normalized to the percentage of systolic duration (i.e. t was 100% at end systole). Spreadsheet calculation allowed the detection of peak systolic and diastolic SR, the peak of LV twist and untwist rates, and the time to these peaks.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with Statview 5.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Data were expressed as means \pm s.d. Analysis of variance was used to compare each variable between the two groups. The significance of variation in torsion at different locations was determined by a two-way analysis of variance (group \times location). Simple linear regression analyses between HR and LV radial strain, strain rate, torsion, twisting and untwisting rate were performed. Statistical significance was assessed when $P < 0.05$.

Results

Biometric data

There were no differences in age (24.6 ± 4.6 versus 22.6 ± 5.4 year), height (179.1 ± 6.5 versus 179.0 ± 6.3 cm) and body mass (71.5 ± 5.8 versus 73.1 ± 9.7 kg) between controls and cyclists, respectively. The cyclists exhibited a lower percentage of body fat mass than controls (12.6 ± 2.4 versus $16.8 \pm 4.5\%$; $P < 0.001$).

Standard echocardiography and TDI

Elite cyclists exhibited a marked LV hypertrophy on account of increased cavity dimension and wall thickness (Table 1). However, the ratio of wall thickness to LV radius was similar in controls and cyclists.

Haemodynamic parameters of LV global diastolic and systolic functions are presented in Table 1. Cyclists had higher stroke volume and lower heart rate than controls. There was no difference in cardiac output, systemic vascular resistances, or fractional shortening between the two groups. The cyclists and controls showed also similar mean (i.e. mean of the 6 walls) peak S_m (7.6 ± 0.8 versus 8.0 ± 0.8 cm s^{-1} , respectively) and A_{IVC} (184 ± 35 versus 204 ± 63 cm s^{-2} , respectively). Cyclists had similar peak E , but lower peak A than controls, resulting in higher E/A ratio in the former. There was no difference in mean peak E_m between the two groups (11.9 ± 1.8 versus 11.5 ± 1.8 cm s^{-1} , respectively). Mean

Table 1. Standard echocardiography

	Controls	Cyclists
Morphological parameters		
LV end-diastolic diameter (mm)	49.5 ± 3.8	$56.8 \pm 3.1^{***}$
LV end-systolic diameter (mm)	30.4 ± 3.6	$36.2 \pm 3.5^{***}$
Septal wall thickness (mm)	11.0 ± 1.4	$12.8 \pm 1.3^{***}$
Posterior wall thickness (mm)	6.8 ± 0.8	$8.1 \pm 1.2^{**}$
LV mass (g)	154 ± 24	$238 \pm 29^{***}$
Ratio wall thickness/ end-diastolic diameter	0.36 ± 0.05	0.36 ± 0.05
Global diastolic function		
Peak E velocity (cm s^{-1})	80.2 ± 7.8	81.9 ± 7.7
Peak A velocity (cm s^{-1})	49.5 ± 8.4	$42.8 \pm 7.0^*$
Peak E/A ratio	1.70 ± 0.37	$1.95 \pm 0.30^*$
Global systolic function		
Fractional shortening (%)	38.6 ± 4.6	36.3 ± 4.1
Heart rate (beat min^{-1})	70 ± 10	$56 \pm 7^{***}$
Stroke volume (ml)	75.9 ± 11.4	$100.0 \pm 11.3^{***}$
Cardiac output (l min^{-1})	5.3 ± 1.1	5.6 ± 1.0
Arterial pressures		
Systolic (mmHg)	135 ± 15	127 ± 8
Diastolic (mmHg)	70 ± 9	69 ± 9
Systemic vascular resistances (A.U.)	17.6 ± 3.2	16.1 ± 3.1

Significant differences: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

peak A_m was non-significantly lower (4.6 ± 0.8 versus 5.2 ± 1.9 cm s^{-1}), and the E /lateral E_m ratio was similar (6.2 ± 1.0 versus 5.7 ± 0.7) in the cyclists and controls, respectively.

Regional LV strains

Patterns of longitudinal, radial and circumferential strains during the cardiac cycle are reported in Fig. 2. Peak systolic and diastolic SR and their respective time to peak (expressed as percentage of systole duration) are presented in Table 2. Longitudinal strains ($-19.2 \pm 1.9\%$ versus $-19.5 \pm 2.2\%$), systolic and diastolic peak and time to peak longitudinal SR (Table 2) and longitudinal SR_{IVR} (0.19 ± 0.11 s^{-1} versus 0.22 ± 0.09 s^{-1}) did not differ between the cyclists and controls, respectively. Similar results were obtained for peak circumferential strains ($-16.0 \pm 3.5\%$ versus $-16.2 \pm 3.4\%$ at the basal level and $-18.1 \pm 2.5\%$ versus $-18.6 \pm 4.1\%$ at the apical level) as well as systolic and diastolic peak and time to peak circumferential SR. However, peak apical radial strains were lower in cyclists than in controls ($42.7 \pm 10.5\%$ versus $52.2 \pm 14.3\%$, $P < 0.05$). Peak apical radial SR was also lower in the cyclists during systole but not during diastole. HR correlated with peak apical radial strains ($P < 0.01$) and peak apical radial SR during systole ($P < 0.05$) (Fig. 3). Peak basal radial strains ($41.7 \pm 11.9\%$

versus $41.5 \pm 14.4\%$), and their respective peak and time to peak SR were not different in cyclists and controls, respectively.

Basal and apical rotations and LV torsion are presented in Fig. 4. As viewed from the apex, positive values represent counterclockwise rotation and negative values clockwise rotation. In both groups, similar patterns of LV rotations and torsion were obtained. LV torsion was produced

by counterclockwise apical rotation and clockwise basal rotation. At aortic valve closure (AVC), there was no significant difference in basal rotation between the cyclists and controls ($-5.2 \pm 2.4\%$ versus $-4.8 \pm 3.2\%$, respectively). However, the cyclists showed lower apical rotation ($1.7 \pm 1.9\%$ versus $4.0 \pm 2.9\%$, $P < 0.05$) and lower LV torsion ($6.0 \pm 1.8\%$ versus $9.2 \pm 3.2\%$, $P < 0.01$) than controls, respectively. Rotational rate at the apical

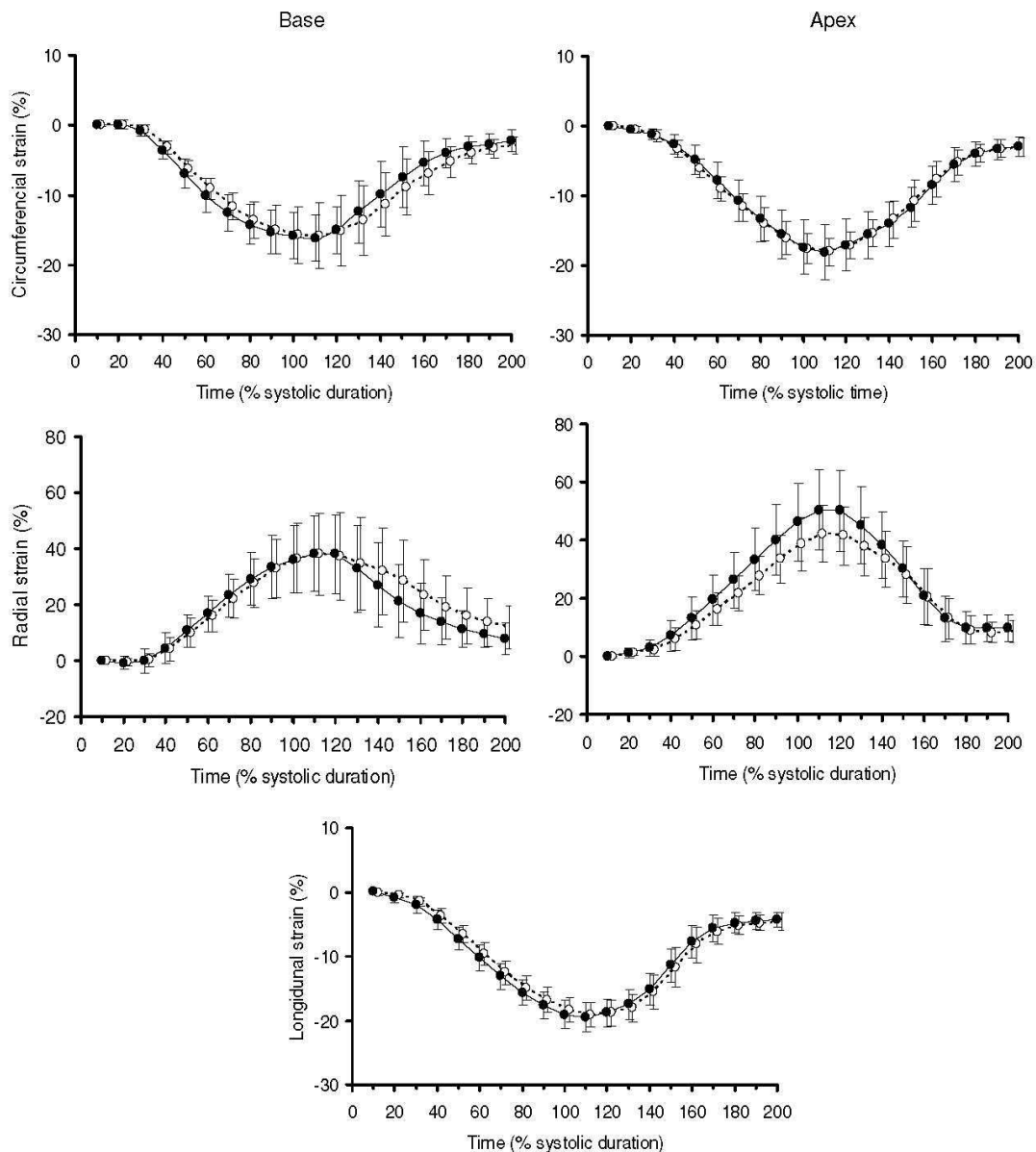


Figure 2. LV basal and apical circumferential and radial strains and LV longitudinal strains in sedentary subjects (●) and cyclists (○)

Table 2. Peak and time to peak strain rates during systole and diastole

	Controls		Cyclists	
	Peak	Time to peak	Peak	Time to peak
Systole				
Longitudinal SR (s^{-1})	-1.08 ± 0.15	45 ± 9	-1.01 ± 0.13	49 ± 5
Radial SR (s^{-1})				
Basal level	1.64 ± 0.35	41 ± 14	$1.39 \pm 0.33^*$	41 ± 12
Apical level	1.59 ± 0.33	47 ± 17	$1.33 \pm 0.22^*$	57 ± 14
Circumferential SR (s^{-1})				
Basal level	-1.15 ± 0.29	38 ± 10	-1.02 ± 0.23	40 ± 12
Apical level	-1.15 ± 0.28	53 ± 8	-1.01 ± 0.19	50 ± 8
Rotational rate ($deg s^{-1}$)				
Basal level	-68.2 ± 23.0	51 ± 12	-56.5 ± 16.8	55 ± 8
Apical level	56.1 ± 20.4	26 ± 10	$35.8 \pm 15.0^{**}$	26 ± 6
Torsional rate ($deg s^{-1}$)	72.3 ± 22.9	49 ± 12	$48.5 \pm 17.7^{**}$	$59 \pm 17^*$
Diastole				
Longitudinal SR (s^{-1})	1.55 ± 0.33	138 ± 9	1.38 ± 0.25	138 ± 7
Radial SR (s^{-1})				
Basal level	-1.58 ± 0.35	137 ± 21	$-1.33 \pm 0.30^*$	135 ± 26
Apical level	-2.12 ± 0.49	144 ± 13	$-1.72 \pm 0.59^*$	150 ± 10
Circumferential SR (s^{-1})				
Basal level	1.25 ± 0.41	129 ± 15	1.14 ± 0.28	132 ± 19
Apical level	1.36 ± 0.29	147 ± 8	1.32 ± 0.29	144 ± 11
Rotational rate ($deg s^{-1}$)				
Basal level	47.6 ± 15.8	123 ± 24	54.5 ± 23.9	118 ± 17
Apical level	-47.1 ± 29.5	170 ± 11	-44.0 ± 14.0	175 ± 8
Torsional rate ($deg s^{-1}$)	-72.9 ± 20.7	121 ± 14	-68.2 ± 33.5	122 ± 24

SR: Strain rate; Time to peak expressed as percentage of systolic duration. Significantly different from sedentary subjects: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

level and torsional rate were lower in the cyclists than in controls during systole but not during diastole. LV untwisting during isovolumic relaxation, reached $46 \pm 24\%$ in the cyclists and $44 \pm 22\%$ in controls, respectively (NS). HR correlated with LV torsion ($P < 0.01$) and peak torsion rate during systole ($P < 0.01$) but not during diastole (NS).

Torsion–radial displacement loops (Fig. 5) showed, in both groups, a small initial clockwise twist at the onset of ejection followed by a linearly increasing, counterclockwise twist throughout systole. Torsion and displacement were linearly correlated during systole ($R = 0.94 \pm 0.06$, range: 0.81–0.99 versus $R = 0.97 \pm 0.03$, range: 0.81–0.99 in the cyclists and controls, respectively). However, the rate of systolic twist with respect to radial displacement, determined by the slope of systolic twist, was lower in the cyclists than in controls (1.09 ± 0.30 versus 1.85 ± 0.60 $deg mm^{-1}$, respectively, $P < 0.001$), a difference produced by both lower peak torsion (Fig. 4) and higher radial displacement at end-systole (7.5 ± 0.8 mm versus 6.4 ± 0.9 mm, respectively, $P < 0.001$). Early diastole was characterized by rapid untwisting despite small radial displacement.

From mid to late diastole, untwisting was smaller whereas displacement was larger.

Regional LV rotations and torsion in the subendocardial and subepicardial layers

Mean basal and apical rotations of the subendocardial and subepicardial layers are presented in Table 3. In controls, rotations and torsion were overall higher in the subendocardial than in the subepicardial region. At AVC, differences between the two layers reached statistical significance for basal rotation and for LV torsion, but not for apical rotation. In cyclists, who exhibited lower LV torsion than controls, there were no differences at AVC between subendocardial and subepicardial layers regarding basal and apical rotations as well as torsion. Regional differences in torsion in the six equidistant speckle tracking regions of both layers are depicted in Fig. 6. In both the cyclists and controls, only small differences in subepicardial torsion were found between regions. However, the higher subendocardial torsion in the cyclists than in controls was mainly due to the

higher contribution of the lateral and anterior walls. In both groups, the larger transmural differences in torsion occurred in these two regions, but reached statistical significance only in controls.

Discussion

The aim of the present study was to evaluate LV regional strains in the athlete's heart. We used STI, a new echocardiographic tool, to assess LV normal and shear

strains during the cardiac cycle in elite cyclists. The main results were a lower LV apical radial strain and shear strains contrasting with identical LV global systolic and diastolic function. These results emphasize the usefulness of STI to assess regional specificities of the myocardium in the trained heart.

LV systolic strains

Whereas global LV function has been extensively studied (Pluim *et al.* 2000; Fagard, 2003), there have

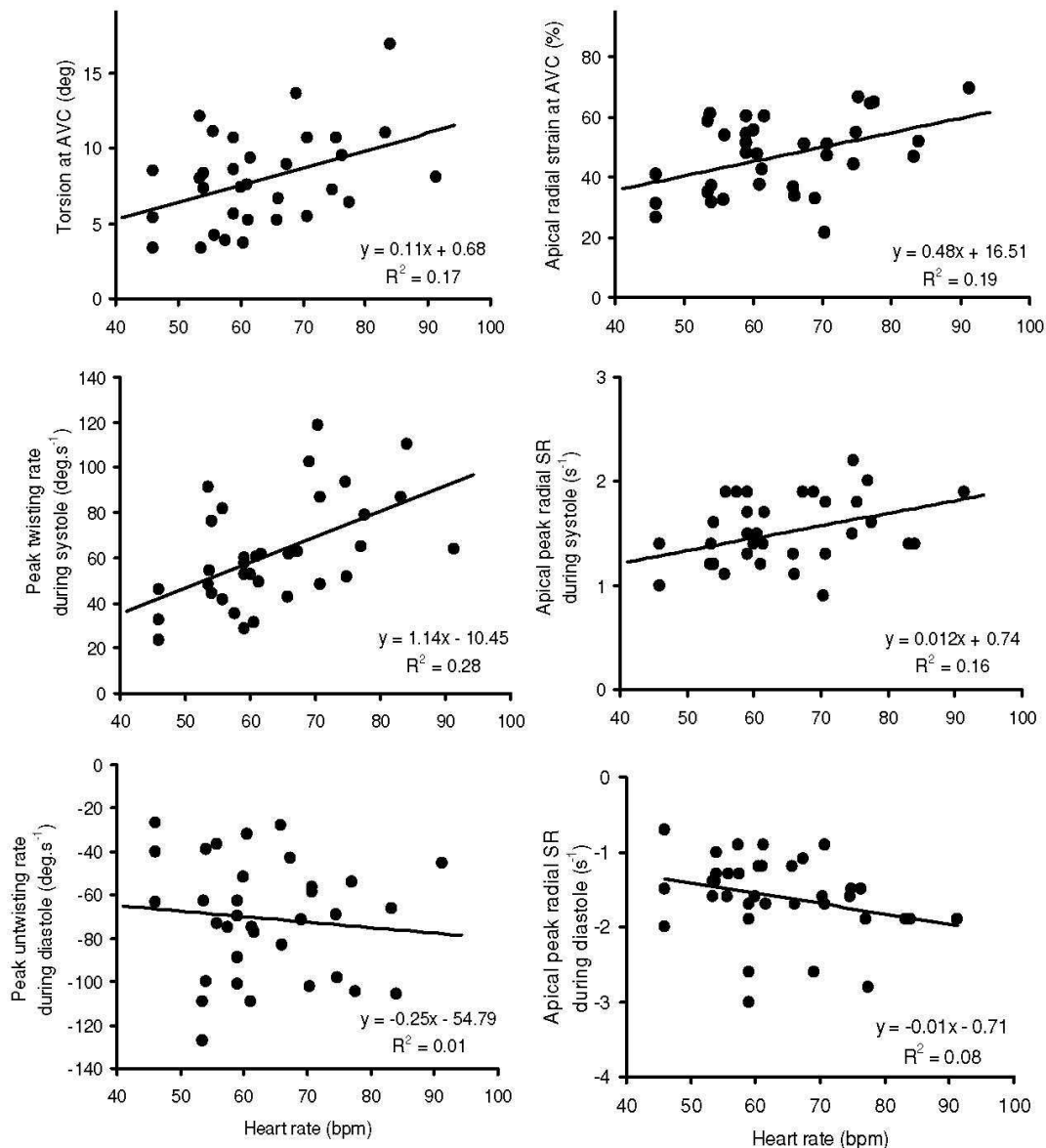


Figure 3. Correlations between heart rate and torsion, torsion rates, radial strain and strain rates

been no reports on regional myocardial strains in endurance-trained subjects. The results of the present study show that long-term high-intensity endurance training induces a non-uniform decrease in the three components of LV normal strains (i.e. longitudinal, circumferential and radial strains). On average, peak longitudinal strain and SR during systole in the cyclists were similar to those observed in their sedentary

controls. This result confirms previous data obtained by tissue Doppler imaging (i.e. longitudinal velocities) in our laboratory (Nottin *et al.* 2004) or by others (Schmidt-Trucksäss *et al.* 2001), and highlights that LV longitudinal function is normal in the athlete's heart at rest. However, the short-axis evaluation highlighted that, whereas peak circumferential shortening was normal on both apical and basal regions, peak radial thickening at

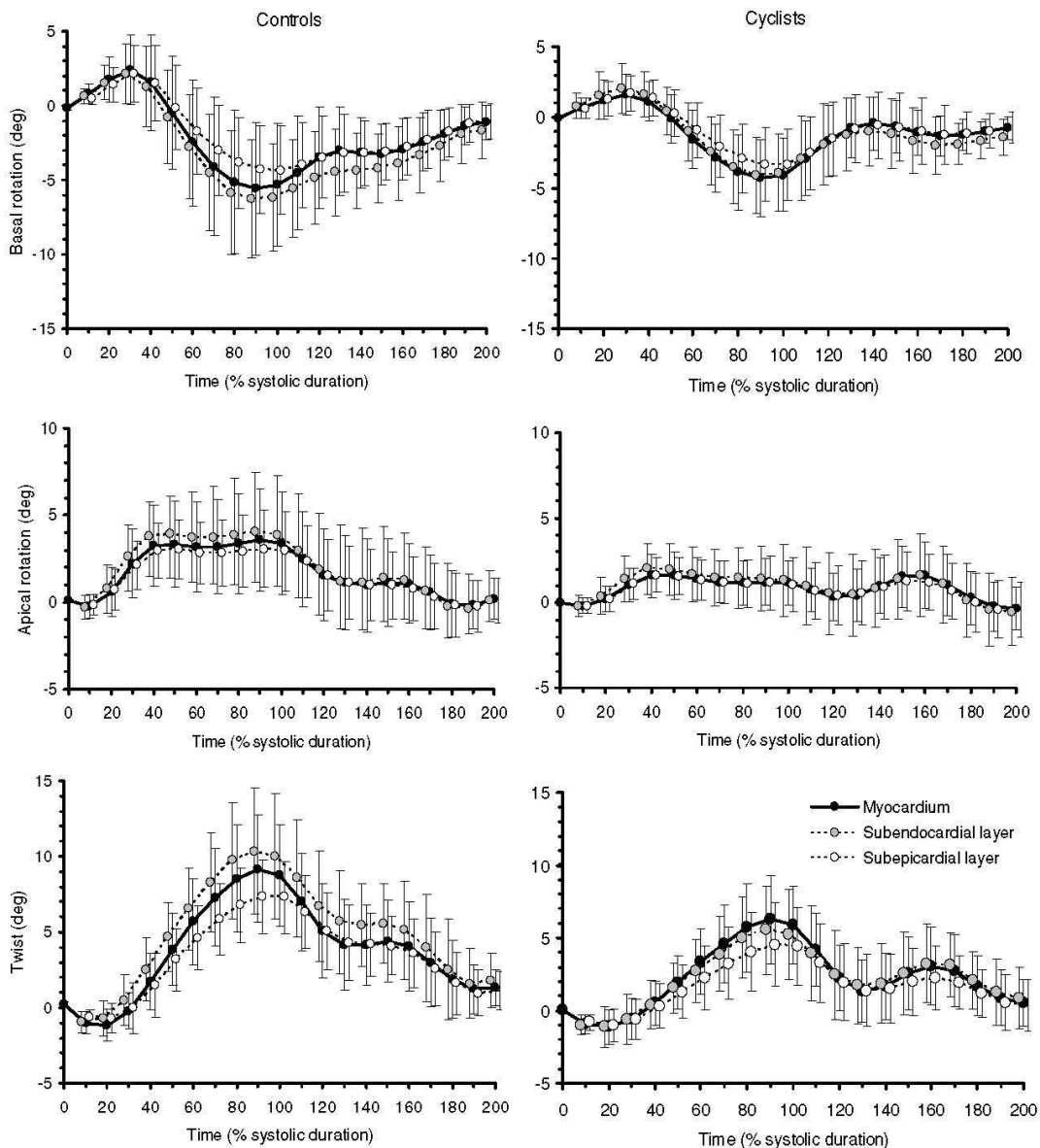


Figure 4. LV basal and apical rotation and LV twist of the subendocardial and subepicardial layers in sedentary subjects (left) and cyclists (right)

Table 3. Peak rotations and torsion of the subendocardial and subepicardial layers

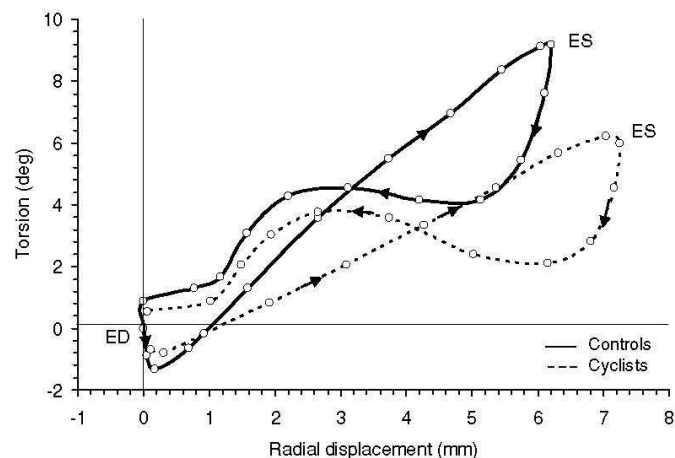
	Controls		Cyclists	
	Subendocardial layer	Subepicardial layer	Subendocardial layer	Subepicardial layer
Basal rotation (deg)	-6.0 ± 3.6	-4.1 ± 3.0†††	-4.5 ± 2.8	-3.6 ± 2.5
Apical rotation (deg)	4.0 ± 3.4	3.0 ± 2.3	1.3 ± 2.1*	1.2 ± 1.5**
Torsion (deg)	10.0 ± 4.3	7.3 ± 2.4†††	5.8 ± 3.1***	4.7 ± 2.6**

Significantly different from sedentary subjects: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Significantly different from subendocardial layer: ††† $P < 0.001$.

the apical level was significantly lower in the cyclists when compared to controls. The underlying mechanisms responsible for this still remain partly understood. Recently, Akagawa *et al.* (2007) assessed the effect of sympathetic stimulation on LV radial strains. Interestingly, radial strain increased as dobutamine doses increased along the whole dose range at the apex, but only for low concentrations at the base. This demonstrates that LV radial strain at the apex is more sensitive and dependent on sympathetic stimulation than at the base. Of note, our cyclists had a significantly lower resting HR than controls, which is largely documented in the scientific literature and attributed to training-induced changes in sympathovagal balance, including a decrease in sympathetic activity and a relatively enhanced parasympathetic stimulation (Aubert *et al.* 2003). A decrease in autonomic efferent activity may therefore be involved in the decreased apical radial strains in our cyclists. The significant correlation observed between HR and apical radial strain in the present study speaks in favour of this hypothesis.

Due to the various orientations of myofibres across the LV wall (i.e. subendocardial *versus* subepicardial layers), contraction of myocardium induces shear strains. In the present study, we evaluated LV torsion that resulted from the circumferential–longitudinal component of myocardial shear strains. Moreover, we differentiated

between torsion of the inner and outer layers of the myocardium in order to evaluate the circumferential–radial component of myocardial shear strains (Buchalter *et al.* 1990; Hui *et al.* 2007). Our findings emphasized that both components of shear strains were significantly lowered in the athlete's heart at rest. Our regional evaluation highlighted that LV torsion was lower in the cyclists than in controls, especially in the subendocardial layer of the lateral and anterior walls (Fig. 6). The underlying mechanisms responsible for this training-induced decrease in LV shear strains at rest remain unclear. It has been shown that LV torsion depends on the LV wall thickness to LV radius ratio (Lumens *et al.* 2006). However, our cyclists' hypertrophied hearts were characterized by a normal LV wall thickness to radius ratio. MacGowan *et al.* (1996) reported that LV torsion depends also in part on afterload. We calculated systemic vascular resistances, an overall index of afterload, and found no difference between the cyclists and controls. Another plausible explanation for the lower LV torsion observed in the cyclists could be a specific endocardial adaptation to training. Due to their helical pathways with mutually opposite pitch direction, the fibres in the inner and outer layers of the ventricle wall exert opposite torques. Outer layers produce larger torques than inner layers because of their longer lever, resulting in a torsion

**Figure 5. Torsion–radial displacement loops**

that favours outer layers. LV torsion increases when subendocardial contractility diminishes, as in patients with aortic stenosis (Van Der Toorn *et al.* 2002), subendocardial infarction (Maruo *et al.* 2007) or with advanced age (Lumens *et al.* 2006; Takeuchi *et al.* 2006). To date there is a distinct lack of data as regards the specific effect of endurance training on subendocardial and subepicardial contractile function. Interestingly, previous animal studies conducted in our laboratory (Cazorla *et al.* 2006) or by others (Diffie & Nagle, 2003) on isolated cardiomyocytes demonstrated that the effect of exercise training on contractile properties was more pronounced in the subendocardial than in the subepicardial region. This regional training-induced adaptation, if present in humans, could constitute a potential mechanism involved in the lower LV torsion observed in our cyclists. This hypothesis needs further investigation to be confirmed. Finally, it has likewise been shown that LV torsion is partly driven by sympathetic activity (Rademakers *et al.* 1992; Akagawa *et al.* 2007; Notomi *et al.* 2006; Notomi *et al.* 2008). The aforementioned reduced sympathetic stimulation at rest in our cyclists might therefore have also contributed to their lower LV torsion.

LV diastolic function

In healthy adults, a MRI evaluation of the time sequence of LV strain development showed that myocardial shear strains resulting from the unfolding of myofibres occur early in diastole (Rosen *et al.* 2004) and are critical in the rapid decrease in LV pressure inducing early filling (Rademakers *et al.* 1992; Notomi *et al.* 2006; Notomi *et al.* 2008). In the present study, despite a decrease in LV shear strains, global diastolic function, assessed by the pattern of LV filling throughout the mitral valve, remained unchanged in the cyclists. We referred to peak

longitudinal SR_{IVR} (Wang *et al.* 2007) and peak untwist rate in the early diastole (Notomi *et al.* 2006), as well as less load-dependent indexes of LV diastolic function. In our elite cyclists, both indexes of global LV relaxation remained in the same range as those of their sedentary controls, further supporting the notion of normal LV global function at rest in the athlete's heart. Moreover, the twist-displacement loops highlighted that, in both groups, substantial untwisting occurred despite a relatively small radial displacement, in early diastole, whereas untwisting was markedly smaller during the late phases of diastole in spite of substantial radial displacement. This highlights the fact that, in cyclists as well as in controls, the ventricle untwists, rapidly recoiling and creating diastolic suction (Notomi *et al.* 2008). However, since LV shear strains and consequently elastic recoil were lower in the cyclists, other factors such as improved enhanced calcium reuptake by the sarcoplasmic reticulum, *via* an increase in sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activity during diastole (Morán *et al.* 2003) might well be involved to allow the cyclists to maintain their LV global diastolic function during resting conditions.

Functional implications

Notomi *et al.* (2006) recently used the concept of LV systolic torsion and subsequent diastolic untwisting to explore the mechanisms of diastolic filling during exercise. They observed that the magnitude of increase in twisting and untwisting rates during exercise was significantly greater than the corresponding changes in LV length and radius. This finding suggests that the enhanced diastolic function during exercise is mainly due to the more vigorous untwisting motion of the LV, especially at the apical level, which induces an increase in intraventricular pressure gradient and thus LV suction. In the present study,

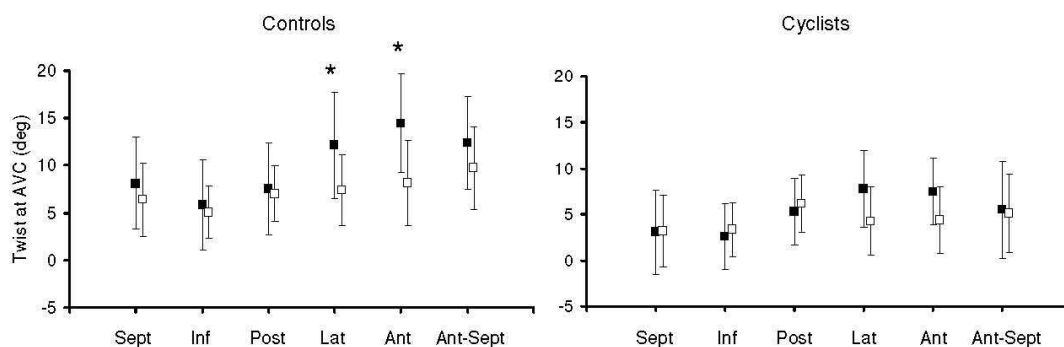


Figure 6. Regional LV twist at aortic valve closure of the subendocardial (filled boxes) and subepicardial (open boxes) layers in sedentary subjects (left) and cyclists (right)
 AVC: aortic valve closure; Sept: septal; Inf: Inferior; Post: posterior; Lat: lateral; Ant: anterior; Ant-Sept antero-septal.

despite lower LV apical strains and LV shear strains in the cyclists than in controls, overall systolic and diastolic functions were similar. We can reasonably hypothesize that the reduced shear strains observed at rest in the cyclists could represent a greater reserve of shear strains during exercise. In the athlete's heart, this greater reserve could constitute a mechanism by which endurance-trained subjects enhanced their diastolic function during upright exercise compared to sedentary subjects (Matsuda *et al.* 1983; Di Bello *et al.* 1996). This may be a key factor in their greater increase in stroke volume and cardiac performance.

Study limitations and future research

This study suffers from some limitations. Since a cross-sectional study is by nature descriptive, further studies including training programmes will be needed to ascertain that differences in LV normal and shear strains reported here are effectively linked to training stimuli. We did not use any gold standard to measure LV torsion. The exact location of the basal and apical planes may be different from patient to patient, resulting in some measurement errors. However, a previous study has recently validated the accuracy of STI *versus* tagged MRI (Helle-Valle *et al.* 2005). On the other hand, STI analysis cannot eliminate errors introduced by through-plane motion, particularly at the basal level. For the assessment of circumferential-radial shear strains, we used an index based on the intramural differences in LV torsion. This method requires the ROI corresponding to the sub-epicardium and subendocardium layers to be determined subjectively. Future experiments using 3D tagged MRI, which is to date considered as the gold standard method to evaluate shear strains inside the myocardium, might resolve this issue.

The results of the present experiment raised a number of important questions. One potential mechanism for the reduced LV strains and torsion observed in our athletes could be their reduced sympathetic stimulation during resting conditions, and further studies using dobutamine stress echocardiography will be needed to test this assumption. Another plausible explanation is related to a specific effect of endurance training on subendocardial and subepicardial contractile function. Further experiments using animal models will have to be carried out to check this hypothesis and, if this effect is confirmed, to better understand the underlying mechanisms responsible for such regional adaptations. Finally, patterns of LV normal and shear strains should be evaluated during effort to see whether the alterations observed in the present study at rest have functional significance during exercise.

Conclusion

STI allowed the assessment of LV normal and shear strains in elite endurance cyclists and sedentary controls. The athlete's heart was characterized by specific adaptations including lower LV apical radial strain and shear strains. These physiological adaptations observed during resting conditions raised some questions. Further studies are needed to evaluate their role in the enhanced cardiac performance observed during exercise in highly trained athletes.

References

- Akagawa E, Murata K, Tanaka N, Yamada H, Miura T, Kunichika H, Wada Y, Hadano Y, Tanaka T, Nose Y, Yasumoto K, Kono M & Matsuzaki M (2007). Augmentation of left ventricular apical endocardial rotation with inotropic stimulation contributes to increased left ventricular torsion and radial strain in normal subjects: quantitative assessment utilizing a novel automated tissue tracking technique. *Circ J* **71**, 661–668.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA & Sjørdahl SA (2006). Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* **47**, 789–793.
- Aubert AE, Seps B & Beckers F (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Med* **33**, 889–919.
- Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Beyar R & Shapiro EP (1990). Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* **81**, 1236–1244.
- Caso P, D'Andrea A, Galderisi M, Liccardo B, Severino S, De Simone L, Izzo A, D'Andrea L & Mininni N (2000). Pulsed Doppler tissue imaging in endurance athletes: relation between left ventricular preload and myocardial regional diastolic function. *Am J Cardiol* **85**, 1131–1136.
- Cazorla O, Ait Mou Y, Goret L, Vassort G, Dauzat M, Lacampagne A, Tanguy S & Obert P (2006). Effects of high-altitude exercise training on contractile function of rat skinned cardiomyocyte. *Cardiovasc Res* **71**, 652–660.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I & Reichek N (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* **57**, 450–458.
- Di Bello V, Santoro G, Talarico L, Di Muro C, Caputo MT, Giorgi D, Bertini A, Bianchi M & Giusti C (1996). Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men. *Med Sci Sports Exerc* **28**, 190–196.
- Diffie GM & Nagle DF (2003). Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. *J Appl Physiol* **95**, 35–42.
- Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL & Shapiro EP (2001). MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **281**, H2002–H2009.

- Durnin JV & Rahaman MM (1967). The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *Br J Nutr* **21**, 681–689.
- Fagard R (2003). Athlete's heart. *Heart* **89**, 1455–1461.
- Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE & Anderson RH (1981). Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* **45**, 248–263.
- Hashimoto I, Li XK, Bhat AH, Jones M & Sahn DJ (2005). Quantitative assessment of regional peak myocardial acceleration during isovolumic contraction and relaxation times by tissue Doppler imaging. *Heart* **91**, 811–816.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H & Smiseth OA (2005). New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* **112**, 3149–3156.
- Hui L, Pemberton J, Hickey E, Li XK, Lysyansky P, Ashraf M, Niemann PS & Sahn DJ (2007). The contribution of left ventricular muscle bands to left ventricular rotation: assessment by a 2-dimensional speckle tracking method. *J Am Soc Echocardiogr* **20**, 486–491.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R & Vered Z (2004). Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* **17**, 1021–1029.
- Lumens J, Delhaas T, Arts T, Cowan BR & Young AA (2006). Impaired subendocardial contractile myofibre function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **291**, H1573–H1579.
- MacGowan GA, Burkhoff D, Rogers WJ, Salvador D, Azhari H, Hees PS, Zweier JL, Halperin HR, Siu CO, Lima JA, Weiss JL & Shapiro EP (1996). Effects of afterload on regional left ventricular torsion. *Cardiovasc Res* **31**, 917–925.
- Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K & Miyatake K (2007). Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **292**, H921–H927.
- Matsuda M, Sugishita Y, Koseki S, Ito I, Akatsuka T & Takamatsu K (1983). Effect of exercise on left ventricular diastolic filling in athletes and nonathletes. *J Appl Physiol* **55**, 323–328.
- Moon MR, Ingels NB, Jr Daughters GT 2nd, Stinson EB, Hansen DE & Miller DC (1994). Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation* **89**, 142–150.
- Moore CC, McVeigh ER & Zerhouni EA (2000). Quantitative tagged magnetic resonance imaging of the normal human left ventricle. *Top Magn Reson Imaging* **11**, 359–371.
- Morán M, Saborido A & Megías A (2003). Ca²⁺ regulatory systems in rat myocardium are altered by 24 weeks treadmill training. *Pflugers Arch* **446**, 161–168.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA & Quiñones MA (1997). Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* **30**, 1527–1533.
- Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Kokumai M, Otani S & Lang RM (2006). Effect of aging on twist-displacement loop by 2-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **19**, 880–885.
- Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL & Thomas JD (2006). Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* **113**, 2524–2533.
- Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ, Shiota T, Greenberg NL & Thomas JD (2008). Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **294**, H505–H513.
- Nottin S, Nguyen LD, Terbah M & Obert P (2004). Left ventricular function in endurance-trained children by tissue Doppler imaging. *Med Sci Sports Exerc* **36**, 1507–1513.
- Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA & Spirito P (1991). The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* **324**, 295–301.
- Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A & Van der Wall EE (2000). The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* **101**, 336–344.
- Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL & Shapiro EP (1992). Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* **85**, 1572–1581.
- Rosen BD, Gerber BL, Edvardsen T, Castillo E, Amado LC, Nasir K, Kraitchman DL, Osman NE, Bluemke DA & Lima JA (2004). Late systolic onset of regional LV relaxation demonstrated in three-dimensional space by MRI tissue tagging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **287**, H1740–H1746.
- Saghir M, Areces M & Mekan M (2007). Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr* **20**, 151–157.
- Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J & Weyman A (1978). Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* **58**, 1072–1083.
- Schmidt-Trucksäss A, Schmid A, Häussler C, Huber G, Huonker M & Keul J (2001). Left ventricular wall motion during diastolic filling in endurance-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* **33**, 189–195.
- Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, Nishikage T, Otani S & Lang RM (2006). Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **19**, 1077–1084.
- Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC & Gharib M (2001). The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **13**, 301–319.
- Van der Toorn A, Barenbrug P, Snoep G, Van der Veen FH, Delhaas T, Prinzen FW, Maessen J & Arts T (2002). Transmural gradients of cardiac myofibre shortening in aortic valve stenosis patients using MRI tagging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **283**, H1609–H1615.

J Physiol 586:19

Left ventricular regional strains in athletes

4733

Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G & Nagueh SF (2007). Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* **115**, 1376–1383.

Acknowledgements

We thank GE Medical Systems–Ultrasound France for providing the ultrasonic equipment used for this study. The authors affirm that they have no personal interest, financial or otherwise, with any commercial company with potential financial interest in the subject matter enclosed in this article.

Etude 3

Left ventricular mechanic in athlete's heart during exercise

Grégory Doucende, MS, Iris Schuster, MD, PhD, Thomas Rupp, PhD, Aliona Startun, MD, Michel Dautat, MD, PhD, Philippe Obert, PhD, Stéphane Nottin, PhD

Background – Aerobic training induces an increase in left ventricular (LV) filling during exercise despite the dramatic fall of diastolic duration. This study aimed to evaluate the underlying mechanical adaptations (i.e. LV strains and torsion) concomitant with these beneficial adaptations using speckle tracking echocardiography (STE).

Methods and Results – Echocardiographic evaluations including STE were performed in 20 controls and 18 cyclists at rest and during a progressive exercise at 20%, 30% and 40% of maximal aerobic power. During effort, lower increase of LV longitudinal strains and higher increase of LV torsion was observed in cyclists. LV apical rotations were higher at rest (7.3 ± 3.0 versus 5.3 ± 1.9 deg, $P < 0.01$) and during exercise (11.5 ± 5.0 versus 8.7 ± 2.4 deg, $P < 0.01$) in cyclists whereas LV basal rotations were similar between both groups, underlying a regional specific adaptation of LV mechanics by aerobic training. Peak and time to peak diastolic untwisting were similar in both groups at rest and during exercise. However, percentage of diastolic untwisting and mean untwisting rate during isovolumic relaxation (IVR) were higher in cyclists at rest (58.3 ± 20.9 versus 43.5 ± 15.8 %, $p < 0.01$) and during effort (158.3 ± 53.3 versus 115.7 ± 49.6 deg.s⁻¹, $p < 0.01$), underlying an enhancement of LV diastolic untwisting during IVR.

Conclusions – These results further support the key role of torsion in systolic-diastolic coupling during effort and highlighted specific mechanical adaptations induced by endurance training to enhance LV filling during effort when diastolic time shortens.

Key words: athlete's heart, exercise training, speckle tracking echocardiography, exercise test.

Left ventricular mechanic in athlete's heart during exercise

Grégory Doucende¹, MS, Iris Schuster², MD, PhD, Thomas Rupp¹, PhD, Aliona Startun², MD, Michel Dauzat², MD, PhD, Philippe Obert¹, PhD, Stéphane Nottin¹, PhD

¹ EA 4278, Physiology and Physiopathology of Cardio-vascular Adaptations to Exercise, Faculty of Sciences, 33 Rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France.

² EA 2992, Dysfunction of Vascular Interfaces Research Laboratory, Faculty of Medicine, Montpellier I University and Nimes University Hospital Center, Place Prof. Debre, 30029 Nîmes, France

Correspondence and request for reprints:

Grégory DOUCENDE

EA 4278, Laboratoire de physiologie et physiopathologie des adaptations cardiovasculaires à l'exercice

33, Rue Louis Pasteur

84000 Avignon

France

Tel. +334 901 629 13 / Fax: +334 901 444 09

E-mail: gregory.doucende@univ-avignon.fr

ABSTRACT

Background – Aerobic training induces an increase in left ventricular (LV) filling during exercise despite the dramatic fall of diastolic duration. This study aimed to evaluate the underlying mechanical adaptations (i.e. LV strains and torsion) concomitant with these beneficial adaptations using speckle tracking echocardiography (STE).

Methods and Results – Echocardiographic evaluations including STE were performed in 20 controls and 18 cyclists at rest and during a progressive exercise at 20%, 30% and 40% of maximal aerobic power. During effort, lower increase of LV longitudinal strains and higher increase of LV torsion was observed in cyclists. LV apical rotations were higher at rest (7.3 ± 3.0 versus 5.3 ± 1.9 deg, $P < 0.01$) and during exercise (11.5 ± 5.0 versus 8.7 ± 2.4 deg, $P < 0.01$) in cyclists whereas LV basal rotations were similar between both groups, underlying a regional specific adaptation of LV mechanics by aerobic training. Peak and time to peak diastolic untwisting were similar in both groups at rest and during exercise. However, percentage of diastolic untwisting and mean untwisting rate during isovolumic relaxation (IVR) were higher in cyclists at rest (58.3 ± 20.9 versus 43.5 ± 15.8 %, $p < 0.01$) and during effort (158.3 ± 53.3 versus 115.7 ± 49.6 deg.s⁻¹, $p < 0.01$), underlying an enhancement of LV diastolic untwisting during IVR.

Conclusions – These results further support the key role of torsion in systolic-diastolic coupling during effort and highlighted specific mechanical adaptations induced by endurance training to enhance LV filling during effort when diastolic time shortens.

Key words: athlete's heart, exercise training, speckle tracking echocardiography, exercise test.

INTRODUCTION

Athlete's heart results from specific adaptations leading to a larger capability to increase cardiac output (CO) and thus oxygen supply to muscles during exercise (1-3). The larger increase in CO mainly results from a greater stroke volume (SV) in athletes (1,2) since heart rate is not altered by exercise training. Despite we can not exclude the role of left ventricular (LV) hypertrophy in these adaptations, a strong body of evidence suggested that the greater SV observed in athletes is related to an improved diastolic function during exercise in order to maintain LV filling despite the dramatic fall of diastolic duration (1-3).

LV filling results from a complex interplay of many factors such as loading conditions, heart rate, myocardial relaxation and untwisting. Among these factors, LV systolic twisting with subsequent diastolic untwisting plays a key role in LV filling (4-6). Indeed, due to helical orientation of myofibers around LV (7-9), contraction of cardiomyocytes induces LV systolic torsion. During diastole, LV untwisting, a consequence of both an active relaxation of the myocardium and a release of the energy stored in compressed titin (10) and elastic components of the interstitium (11), occurs predominantly during isovolumic relaxation (IVR) and promotes LV "suction" by increasing LV intraventricular (i.e from apex to base) pressure gradients (5,6). Early studies underlined the key role of untwisting in LV filling during exercise (4,12,13). In a recent study, we showed that LV diastolic untwisting increases progressively during exercise paralleling enhanced LV systolic torsion in sedentary subjects, underlying the key role of systolic-diastolic coupling in LV filling during exercise (4). In this context, evaluation of these mechanical events could be crucial to better understand the underlying mechanisms responsible for improved LV filling observed in endurance-training subjects during effort. However, to date, the evaluation of "athlete's heart" during exercise is

restricted to morphological (i.e. LV diameters or volumes) or hemodynamic parameters (1-3). Recently, speckle tracking echocardiography (STE) provides the ability to quantify LV strains (14) and torsion (15) at rest and during exercise (4,12,16).

In the present study, we aimed to evaluate LV mechanics, including both LV strains and torsional mechanics, associated with the larger increase of LV filling during exercise in endurance trained subjects. We used STE at rest and during a progressive submaximal exercise conducted on a dedicated ergometer. We hypothesized that the higher LV filling during effort in endurance-trained subjects is associated with (1) a higher increase in untwisting paralleling enhanced systolic twisting and (2) an improvement in diastolic untwisting very early in diastole, during IVR.

METHODS

Study population

We evaluated 20 young, healthy and sedentary adult males (mean age: 26 ± 9 yr old) and 18 endurance trained athletes (mean age: 26 ± 6 yr old). None of sedentary subjects reported regular training habits. Athletes trained 10 ± 2 hours per week since 8 ± 4 years. None of them had any clinical or anamnestic evidence of cardiovascular disease or arterial hypertension. Subjects were excluded if resting echocardiography demonstrated ejection fraction $< 50\%$, significant valvular disease, abnormal right ventricle function, or systolic arterial pulmonary pressure > 35 mmHg. This study received approval from the local ethics committee and written informed consent was obtained from all subjects.

Experimental protocol

Body height and mass were assessed. The maximal aerobic power was initially estimated via the Wasserman equation for the subject's age and body mass, and corrected for the semi-supine position (20 % was removed from normal values).

The subjects were installed on a dedicated semi-supine cycling ergometer (E-Bike ergometer, GE Healthcare, Horten, Norway). After a 15 to 20 minutes resting period, each subject underwent an exercise test including 3 stages of 6 minutes duration at 20%, 30% and 40% of their maximal aerobic power (respectively labeled W1, W2, and W3), and then stages of 1 minute from 50% to exhaustion by 10% increments. The pedaling rate was kept constant at 70 rpm for all subjects.

Two-dimensional (2D) and Doppler Echocardiographic data were recorded at the end of the resting period and during the last 4 minutes of W1, W2, and W3 stages. During the last 30 seconds of the test we measured stroke volume. Gas exchanges were measured continuously by means of a cardiopulmonary exercise system (Ergocard, Medisoft S.A, Sorinnes, Belgium). Systemic arterial blood pressure was measured during each stage of exercise in the left arm using manual sphygmomanometry and auscultation. Mean arterial pressure was calculated as $1/3 \times \text{systolic pressure} + 2/3 \times \text{diastolic pressure}$.

Echocardiographic data acquisition

Images were obtained using a commercially available system (Vivid 7, GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5 Mhz sector scanning electronic transducer. We recorded cine loops in parasternal short axis (basal, papillary muscle and apical levels) and in apical 4-

chambers views. Two-dimensional grayscale harmonic images were obtained at a rate of 65 to 90 frames per second, and color tissue velocity images were acquired at a rate of 120 to 140 frames per second. Images were acquired in cine loops triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent off-line analysis with dedicated software (EchoPac 6.0, GE Healthcare, Horten, Norway).

2-D and Tissue Doppler echocardiography

M-Mode measurements were obtained off-line from the parasternal short-axis view recorded at the papillary muscle level. LV mass was calculated according to the Penn convention (17). Pulsed Doppler LV inflow (E and/or A waves) recordings were performed in the apical 4-chamber view. Aortic blood flow velocity was recorded in the ascending aorta with a 2.0 Mhz transducer (Pedof) placed at the suprasternal notch to assessed stroke volume and cardiac output, as previously used in our laboratory (18,19). Systemic vascular resistance was estimated at each workload as mean arterial pressure divided by cardiac output. We measured the time delay in milliseconds from the onset of the ECG QRS interval to the onset of aortic blood flow (aortic opening, AO), the peak of aortic blood flow (Peak-S), the end of aortic blood flow (aortic closure, AC), the onset of early filling blood flow (mitral opening, MO), the peak of early filling blood flow (Peak-E) and the end of early filling blood flow (End-E). Isovolumic relaxation time (IVRT) was calculated as MO - AC.

Tissue Doppler evaluation was performed off-line from color cine loops recorded in the apical 4-chamber view. We assessed wall motion velocities at the mitral annulus level on the septal and lateral walls. The ratio transmitral peak-E on peak early myocardial velocity of the lateral wall was used as an index of LV filling pressure (20).

Speckle tracking echocardiography

Analysis of strain and torsion was conducted as previously described (21,22). After manually tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2D sequence, the software automatically tracked myocardial motion. Whenever the software signaled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial trace line and/or the region of interest width until a better tracking score could be obtained. Results were averaged on three to five cardiac cycles. LV longitudinal strain and strain rate (SR) were assessed using an apical 4-chamber view. Circumferential strain, SR and LV rotation and rotational rate were assessed from short-axis views at basal and apical levels. Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve, and that the apical plane was acquired with the probe in a caudal position to improve LV apical rotation measurement (23).

2D-Strain data were processed with a specific toolbox (Scilab 4.1, Consortium Scilab, INRIA-ENPC, Paris, France) developed in our laboratory. For temporal analysis, this software adjusted all strain variables for inter-subjects differences in heart rate and transducer frame rate acquisition. The time sequence was normalized to the percentage of systolic and diastolic duration (i.e. AC represented 100% of systole and end of cardiac cycle represented 100% of diastole) using interpolations. After normalization, the software averaged each data from 3 to 5 cardiac cycles and performed the detection of peak strains events and their timing (expressed in percentage of systolic duration). Net LV torsion was calculated as the instantaneous difference between LV apical - LV basal rotations. We calculated the following indexes of diastolic function during isovolumic relaxation (IVR): untwisting angle ($UT^\circ = \text{twist at AC} - \text{twist at end-IVR}$); percentage of untwisting during IVRT [$\%UTIVRT = (UT^\circ /$

twist at AC)*100]; and mean rate of untwisting during the IVRT (mean UTIVRT, deg.s-1 = - UT° / IVRT).

Statistical analysis

All values in the text and tables are expressed as mean \pm SD and are shown as mean \pm SE in figures. The statistical analysis was performed using specific software (Statview 5.0, SAS Institute Inc. Cary, USA). For each cardiac variable, a repeated-measures ANOVA was performed with post hoc test using Bonferroni correction. Statistical significance for all analyses was assumed if $P < 0.05$. Intraobserver reproducibility of speckle tracking evaluation was previously assessed in 12 subjects and was inferior at 8% for both strains and rotations.

RESULTS

No differences were observed on body height and mass between controls and endurance-trained subjects (177 ± 5 cm versus 178 ± 6 cm and 73 ± 7 kg versus 69 ± 5 kg, respectively). Endurance-trained subjects exhibited a LV hypertrophy on account of increased LV cavity dimensions, wall thicknesses and mass (Table 1). Resting and maximal heart rate, SV, cardiac output, systemic vascular resistance, arterio-venous oxygen difference, blood pressures, oxygen consumption are presented in table 2. All parameters increased from rest to maximal exercise. The higher maximal oxygen consumption in trained subjects was concomitant with higher maximal arterio-venous oxygen difference, SV and thus cardiac output.

Kinetics of LV hemodynamic parameters

The W1, W2, and W3 stages were performed at 19 ± 1 , 28 ± 1 and $38 \pm 2\%$ of maximal aerobic power, respectively for the controls subjects and 20 ± 1 , 30 ± 2 and $40 \pm 2\%$ of maximal aerobic power, respectively for the trained subjects (NS). Kinetics of LV internal diameters, SV, peak-E and heart rate are presented in figure 1. LV end-diastolic diameter (EDD) increased from rest to W1 in both controls and trained subjects, and then slightly decreased from W1 to W3 in controls subjects whereas remained constant until W3 in trained subjects. EDD was larger from rest to W3 in trained subjects. LV end-systolic diameter (ESD) progressively decreased from rest to W3 in both groups. SV increased from rest to W1 by 15% in both groups and then remained constant until W3 in controls subjects whereas it increased significantly from W1 to W3 in trained subjects. SV of trained subjects were larger than controls at rest and whatever the exercise intensity. Peak-E increased from rest to W1 then remained constant in controls whereas it increased continuously from rest to W3 in trained subjects. Consequently, peak-E was higher at W3 in trained subjects. Heart rate progressively increased from rest to W3 in both groups and was similar in controls and trained subjects whatever the exercise intensity.

Kinetics of LV systolic strains

Kinetics of LV longitudinal and circumferential (averaged from basal and apical levels) peak systolic strains, LV rotations and torsion are presented in figure 2 and time to peak and peak at rest and W3 are presented in table 3. LV longitudinal strains increased only

from rest to W1 in both groups and then remained constant from W1 to W3 in trained subjects and continue to increased in controls. As a result, longitudinal strains at W2 and W3 were higher in controls than trained subjects. LV circumferential strains and rotations progressively increased from rest to W3. LV apical rotation was higher in trained subjects at rest and at W3 whereas LV basal rotation was similar in both groups. As a result, LV torsion increased progressively from rest to W3 by 30% in controls and 38% in trained subject. Times to peak strains, rotations and torsion were similar and did not change during exercise in both groups (table 3).

Peak LV systolic SR, rotational and twisting rates progressively increased from rest to W3 in both groups (table 4). Respective times to peak strains were similar at rest in both groups excepted for LV peak longitudinal strain rate which appeared earlier in trained subjects. All times to peak were not affected during exercise except for LV peak circumferential strain rate which appeared earlier at W3 in trained subjects (table 4).

Kinetics of LV diastolic strains

During diastole, peak LV SR, rotational and untwisting rates increased progressively from rest to W3 in both groups (table 4). At rest and during exercise, peak LV apical rotational and untwisting rates occurred closely to MO whereas peak LV SR were concomitant with transmitral peak-E in both groups (figure 3 and table 4). Moreover, whereas peak LV basal rotational rate appeared closely to peak-E at rest and during exercise in controls, it appeared closely to MO at rest and during exercise in trained subjects (figure 3 and table 4).

Mean UTIVRT increased from rest to W3 in both groups but was significantly higher

in trained subjects during exercise (figure 4). %UTIVRT was higher at rest in trained subjects than controls ($43.3 \pm 20.5\%$ versus $58.3 \pm 18.4\%$, $P=0.002$) and decreased in both groups during exercise (figure 4). Peak untwisting rate occurred during the IVR period at rest and was delayed after MO during exercise when the IVRT shortened in both groups (figure 3). UT° was higher in trained subjects than controls (between $3.8 \pm 1.6^\circ$ and $5.1 \pm 2.1^\circ$, $P=0.001$) and was stable during exercise in both groups (figure 4).

DISCUSSION

Using STE, this study reported kinetics of LV systolic and diastolic strains and torsion during exercise in endurance-trained and age-matched sedentary subjects. Our main findings indicated that the improvement in diastolic function during exercise in cyclists was associated with 1) an alteration in LV mechanical response to exercise characterized by a lower increase in longitudinal strains and a higher increase in LV torsion, 2) higher LV apical rotations and 3) a greater LV untwisting during IVR.

Specific adaptations of LV strains and torsion in athlete's heart

It is well-recognized that endurance-training induces an enhancement of LV filling during exercise despite the decrease in diastolic duration (1,2). However, no data are available concerning the underlying mechanisms of such adaptations. In the present study we used STE to evaluate both strains and torsional mechanics at rest and during a submaximal incremental test. Interestingly, whereas no differences were observed on resting strains and torsion

between groups (Table 3), longitudinal strains were lower and torsion higher in endurance-trained subjects at W3 (i.e. 40% of maximal power output). LV torsion results from a complex arrangement of myocardial fibers within the LV wall (24,25). Contraction of the opposite helically oriented fibers creates LV torsion which follows subepicardial layers because of their longer lever (7), and the progressive increase in LV torsion during effort reflected a higher contribution of subepicardial versus subendocardial layers (26). The difference of torsion during effort between groups could be due to differences in the contribution of subepicardial and subendocardial layers, but this explanation need to be confirmed. In a previous study, we showed in sedentary subjects the key role of the LV torsion in systolic – diastolic coupling (4). In the present study, the lower increased in longitudinal function and the higher response of LV torsion in athletes speak in favour of an augmentation of the energy stored in elastic components during systole in order to enhance LV untwisting during diastole.

LV apical rotation in athlete's heart

Previous studies pointed out the major role of LV apical rotation in creating LV intraventricular pressure gradient, a key element of LV suction and thus LV filling (13). Moreover, in a previous study conducted in our laboratory, we observed in healthy subjects that apical rotations, which occurred early in diastole, were determinant for early mitral opening when heart rate increases. In the present study, whereas basal rotations were similar between groups at rest and during exercise, LV apical rotations were higher in trained subjects. We can hypothesized that higher LV apical rotations in athletes could be one specific adaptation in athlete's heart in order to enhance diastolic LV intraventricular

pressures and thus LV filling during effort. However the underlying mechanisms of such adaptations remains to be explore. Of note, under dobutamine stress, increase in LV radial strains is greater in apical than in basal segments, suggesting the key role of the in increasing LV contractile function during effort (27). The repeated bouts of exercise with endurance-training could induce specific cardiac adaptation at the apex that in turn, could improve LV apical rotation.

Alterations in LV untwisting in athlete's heart

During exercise, our results from EDD and transmitral flow evaluations strongly supported the enhanced LV filling in trained subjects during exercise when diastolic duration shortened (1,2). To our knowledge, our study is the first in the field to evaluate LV untwisting mechanisms to better understand the mechanisms responsible for such improvement in athlete's heart. During the incremental exercise, in both groups, LV untwisting rate increased progressively, paralleling systolic torsion. At rest and during exercise, LV untwisting occurred very early in diastole, and the magnitude of increase was significantly higher than for SR (Figure 3 and Table 4), confirming its major role in maintaining LV filling during effort (4,12,13,16). In pathological states such as hypertrophic cardiomyopathy (13,28,29) or aging (30), LV untwisting rate is decreased and/or delayed. In contrast, in the present study we supposed that untwisting could be altered favourably by endurance-training. However, we observed no differences in peak and time to peak untwisting rate between groups (Figure 3 and Table 4), suggesting unchanged diastolic mechanics in athlete's heart. Nevertheless, we evaluated untwisting during IVR and found a higher %UTIVRT at rest and a higher mean UTIVRT during exercise in trained subjects (Figure 4), highlighted that endurance-training

induced an improvement in LV untwisting very early in diastole. LV untwisting motion is caused by both active myocardial relaxation and LV elastic recoil (31). Wisløff et al (2001) (32) showed an increase in calcium handling on isolated cardiomyocytes in trained rats suggesting an increase in myocardial relaxation with exercise training. LV elastic recoil is mainly related to properties of giant protein titin (10). The deformation of titin during systole below slack length generates a restoring force (10). Titin exists in 2 isoforms, a stiffer N2B isoform which procures more restoring forces and a larger, more compliant N2BA isoform which procures less restoring forces (33). Nagueh et al (2004) (34) suggested that a decreased N2BA/N2B ratio had a positive effect on restoring forces. However, no data are available concerning effect of exercise training on titin isoforms. All together, our results highlighted an enhancement of LV untwisting very early in diastole during exercise in endurance-trained to promote LV filling.

Study limitations

The use of STE is limited by a moderate frame rate (i.e. 60-80 Hz) so that LV mechanics can only be explored during submaximal exercise intensities. However STE, which has greater feasibility and reproducibility than tissue Doppler imaging, allowed timing of different mechanical events with sufficient accuracy for the explored exercise intensities (i.e.120 bpm at W3). The exact location of the basal and apical planes may be different from patient to patient. However, previous studies have validated the accuracy of STE versus tagged MRI (15) and care was taken to be at similar planes both at rest and during exercise.

CONCLUSION

Specific response to exercise in endurance-trained subjects is characterized by a lower increased in longitudinal function and a higher response in LV torsion. This specific adaptation probably induces an augmentation of the energy stored in elastic components during systole in order to enhance LV untwisting during early diastole and thus LV filling despite the dramatic fall of diastolic duration.

SOURCES OF FUNDING

None

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Medical Sports Center of Nîmes city for support.

DISCLOSURES

None.

REFERENCES

1. Di Bello V, Santoro G, Talarico L, et al. Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:190-196.
2. Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1116-21.
3. Matsuda M, Sugishita Y, Koseki S, Ito I, Akatsuka T, Takamatsu K. Effect of exercise on left ventricular diastolic filling in athletes and nonathletes. *J Appl Physiol* 1983;55:323-8.
4. Doucende G, Schuster I, Rupp T, et al. Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects: The Key Role of Torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling. *Circ Cardiovasc Imaging*;3:586-594.
5. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H505-13.
6. Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, et al. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* 1992;85:1572-81.
7. Ingels NB, Jr., Hansen DE, Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL, Miller DC. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* 1989;64:915-27.
8. Morgenstern S. The Robert L. Levy collection of William Harvey and the cardiac classics. *Acad Bookman* 1974;27:3-14.
9. Streeter DD, Jr., Spotnitz HM, Patel DP, Ross J, Jr., Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* 1969;24:339-47.
10. Helmes M, Lim CC, Liao R, Bharti A, Cui L, Sawyer DB. Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole. *J Gen Physiol* 2003;121:97-110.
11. Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB, Jr. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H640-7.
12. Burns AT, La Gerche A, MacIsaac AI, Prior DL. Augmentation of left ventricular torsion with exercise is attenuated with age. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:315-20.
13. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006;113:2524-33.
14. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.
15. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005;112:3149-56.
16. Esch BT, Scott JM, Warburton DE, et al. Left ventricular torsion and untwisting

- during exercise in heart transplant recipients. *J Physiol* 2009;587:2375-86.
17. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.
 18. Schuster I, Thoni GJ, Ederhy S, et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *Am J Cardiol* 2008;101:1213-7.
 19. Vinet A, Nottin S, Lecoq AM, Guenon P, Obert P. Reproducibility of cardiac output measurements by Doppler echocardiography in prepubertal children and adults. *Int J Sports Med* 2001;22:437-41.
 20. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996;94:2138-45.
 21. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034-41.
 22. Nottin S, Doucende G, Schuster I, Tanguy S, Dauzat M, Obert P. Alteration in Left Ventricular Strains and Torsional Mechanics After Ultralong Duration Exercise in Athletes. *Circulation-Cardiovascular Imaging* 2009;2:323-330.
 23. van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OI, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Importance of transducer position in the assessment of apical rotation by speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:895-8.
 24. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981;45:248-63.
 25. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:301-19.
 26. Taber LA, Yang M, Podszus WW. Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech* 1996;29:745-52.
 27. Akagawa E, Murata K, Tanaka N, et al. Augmentation of left ventricular apical endocardial rotation with inotropic stimulation contributes to increased left ventricular torsion and radial strain in normal subjects: quantitative assessment utilizing a novel automated tissue tracking technique. *Circ J* 2007;71:661-8.
 28. Burns AT, La Gerche A, Prior DL, MacIsaac AI. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* 2008;29:825; author reply 825-6.
 29. van Dalen BM, Kauer F, Soliman OI, et al. Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2009;95:657-61.
 30. Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, Nishikage T, Otani S, Lang RM. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1077-84.
 31. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2007;116:2580-6.
 32. Wisloff U, Loennechen JP, Falck G, et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* 2001;50:495-508.

33. Granzier H, Wu Y, Siegfried L, LeWinter M. Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:211-23.
34. Nagueh SF, Shah G, Wu Y, et al. Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:155-62.

Table 1 – Characterization of athlete's heart at rest

	Controls	Trained
<i>Morphological parameters</i>		
LV end-diastolic diameter (mm)	52.3 ± 3.1	56.0 ± 2.6‡
LV end-systolic diameter (mm)	31.1 ± 3.4	34.1 ± 3.9‡
Septal wall thickness (mm)	10.1 ± 0.9	12.2 ± 1.1‡
Posterior wall thickness (mm)	8.9 ± 1.1	10.1 ± 0.9‡
LV mass (g)	209 ± 37	327 ± 55‡
<i>Global LV function</i>		
Fractional shortening (%)	40.4 ± 6.2	39.1 ± 5.4
Peak E velocity (cm.s ⁻¹)	86.8 ± 19.1	81.3 ± 11.6
Peak A velocity (cm.s ⁻¹)	56.9 ± 10.6	48.3 ± 11.2‡
Peak E/A ratio	1.55 ± 0.36	1.75 ± 0.38

‡: significant difference between controls *versus* trained subjects

Table 2 – Cardio-respiratory and blood pressure data in controls and trained subjects at rest and at maximal exercise.

	Rest		Maximal exercise	
	Controls	Trained	Controls	Trained
Heart rate (<i>bpm</i>)	67 ± 8	59 ± 9‡	179 ± 11	183 ± 12
Stroke volume (<i>mL</i>)	98 ± 14	108 ± 21‡	114 ± 15	131 ± 20‡
Cardiac Output (<i>L.min⁻¹</i>)	6.5 ± 1.4	6.1 ± 1.5	20.5 ± 2.6	25.4 ± 4.4‡
Systemic vascular resistance	15.9 ± 3.0	16.5 ± 4.2	8.0 ± 1.2	6.5 ± 1.6‡
Arteriovenous oxygen difference (<i>mL.dL⁻¹</i>)	6.0 ± 1.5	6.5 ± 2.8	12.7 ± 2.1	16.1 ± 3.7‡
Systolic blood pressure (<i>mmHg</i>)	128 ± 7	120 ± 8‡	200 ± 11	211 ± 13‡
Diastolic blood pressure (<i>mmHg</i>)	86 ± 5	83 ± 5	96 ± 5	93 ± 8
Oxygen consumption (<i>mL.min⁻¹.Kg⁻¹</i>)	6.3 ± 1.3	5.8 ± 1.7	35.5 ± 5.6	56.6 ± 8.6‡
Power output (<i>W</i>)			225 ± 33	331 ± 37‡

‡: significant difference between controls *versus* trained subjects

Table 3 – Peak and time to peak LV strains, rotations and torsion in controls and trained subjects at rest and at workload 3.

		Rest		Workload 3	
		Controls	Trained	Controls	Trained
Longitudinal strain, %	<i>Peak</i>	-17.2 ± 2.0	-17.4 ± 1.7	-23.1 ± 1.8*	-20.6 ± 1.7*‡
	<i>TTP</i>	103 ± 8	103 ± 10	100 ± 6	96 ± 7
Mean circumferential strain, %	<i>Peak</i>	-19.1 ± 2.1	-19.2 ± 3.5	-24.9 ± 2.4*	-25.8 ± 4.8*
	<i>TTP</i>	103 ± 8	100 ± 8	104 ± 7	98 ± 8
Basal rotation, °	<i>Peak</i>	-5.4 ± 2.5	-4.3 ± 1.5	-9.1 ± 1.9*	-8.2 ± 2.6*
	<i>TTP</i>	105 ± 14	107 ± 14	112 ± 16	104 ± 12
Apical rotation, °	<i>Peak</i>	5.3 ± 1.9	7.3 ± 3.0‡	8.7 ± 2.4*	11.5 ± 5.0*‡
	<i>TTP</i>	90 ± 6	80 ± 16	70 ± 16	70 ± 14
Torsion, °	<i>Peak</i>	10.2 ± 2.9	10.4 ± 3.0	15.1 ± 4.2*	17.1 ± 6.6*
	<i>TTP</i>	92 ± 5	92 ± 7	91 ± 6	90 ± 6

TTP : time to peak

* : significant difference from rest to workload 3

‡: significant difference between controls *versus* trained subjects

Table 4 – Peak and time to peak strains rates, rotational rates and untwisting rate during systole and diastole in controls and trained subjects at rest and at workload 3.

		Rest		Workload 3	
		Controls	Trained	Controls	Trained
<i>Systole</i>					
Longitudinal strain rate, s ⁻¹	<i>Peak</i>	-1.0 ± 0.1	-1.0 ± 0.1	-1.8 ± 0.2*	-1.7 ± 0.2*
	<i>TTP</i>	44 ± 12	35 ± 5‡	39 ± 9	39 ± 10
Mean circonférential strain rate, s ⁻¹	<i>Peak</i>	-1.2 ± 0.1	-1.2 ± 0.1	-2.2 ± 0.2*	-2.4 ± 0.4*
	<i>TTP</i>	46 ± 5	45 ± 7	47 ± 9	40 ± 9*‡
Basal rotation velocity, deg.s ⁻¹	<i>Peak</i>	-74.7 ± 15.6	-62.6 ± 22.1	-119.1 ± 30.6*	-125.2 ± 39.0*
	<i>TTP</i>	60 ± 9	60 ± 8	69 ± 8	66 ± 13
Apical rotation velocity, deg.s ⁻¹	<i>Peak</i>	79.4 ± 16.1	78.1 ± 22.9	131.7 ± 24.0*	134.2 ± 35.2*
	<i>TTP</i>	25 ± 4	31 ± 11	23 ± 6	29 ± 12
Twisting velocity, deg.s ⁻¹	<i>Peak</i>	69.0 ± 15.9	63.7 ± 16.7	122.8 ± 35.3*	135.1 ± 52.5*
	<i>TTP</i>	57 ± 12	56 ± 11	53 ± 18	43 ± 19
<i>Diastole</i>					
Longitudinal strain rate, s ⁻¹	<i>Peak</i>	1.4 ± 0.3	1.4 ± 0.3	2.2 ± 0.4*	1.9 ± 0.3*
	<i>TTP</i>	142 ± 7	142 ± 10	144 ± 10	142 ± 10
Mean circonférential strain rate, s ⁻¹	<i>Peak</i>	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.4	2.7 ± 0.3*	2.8 ± 0.6*
	<i>TTP</i>	145 ± 6	143 ± 7	145 ± 12	139 ± 7
Basal rotation velocity, deg.s ⁻¹	<i>Peak</i>	50.8 ± 19.3	58.8 ± 15.9	106.9 ± 24.8*	102.9 ± 27.2*
	<i>TTP</i>	131 ± 11	122 ± 14‡	148 ± 19*	129 ± 18‡
Apical rotation velocity, deg.s ⁻¹	<i>Peak</i>	-76.4 ± 32.9	-76.6 ± 33.3	-165.7 ± 60.6*	-164.8 ± 61.0*
	<i>TTP</i>	112 ± 7	113 ± 7	114 ± 7	115 ± 12
Untwisting velocity, deg.s ⁻¹	<i>Peak</i>	-88.8 ± 35.2	-98.9 ± 30.9	-178.7 ± 55.0*	-204.6 ± 65.3*
	<i>TTP</i>	117 ± 7	116 ± 7	121 ± 7	119 ± 8

TTP : time to peak

* : significant difference from rest to workload 3

‡: significant difference between controls *versus* trained subjects

FIGURE LEGENDS

Figure 1 - Kinetics of left ventricular end-diastolic (EDD), end-systolic diameters (ESD), stroke volume, Peak E and heart rate in controls (continuous line) and in athletes (dotted line). W1, workload 1; W2, workload 2; W3, workload 3. Significant difference: * in controls with the precedent workload, ‡ in athletes with the precedent workload and † between controls and athletes.

Figure 2 - Kinetics of left ventricular systolic strains and torsions in controls (continuous line) and in athletes (dotted line). W1, workload 1; W2, workload 2; W3, workload 3. Significant difference: * in controls with the precedent workload, ‡ in athletes with the precedent workload and † between controls and athletes.

Figure 3 - Myocardial strain and twist/untwist rates averaged on 20 controls and on 18 trained subjects at rest (A) and at workload 3 (B). Values are expressed in percentage of systolic and diastolic duration and scale to their respective duration. Black continuous line: twist/untwisting rate, dotted line: apical rotational rate, discontinuous dotted line: basal rotational rate, blue line: longitudinal SR, red line: circumferential SR. AO, aortic opening; Peak S, peak ejection velocity; AC, aortic valve closure; MO, mitral opening; Peak E, peak early filling velocity; End E, end of early filling.

Figure 4 – A: Untwist during isovolumique relaxation (IVRT) (%), B: Mean untwisting rate during IVRT ($\text{deg}\cdot\text{s}^{-1}$), C: Untwist during IVRT (deg) in controls (white) and athletes (grey) at rest and at workload 3 (W3). Significant difference: ‡ between controls and athletes, * between rest and W3.

Figure 1

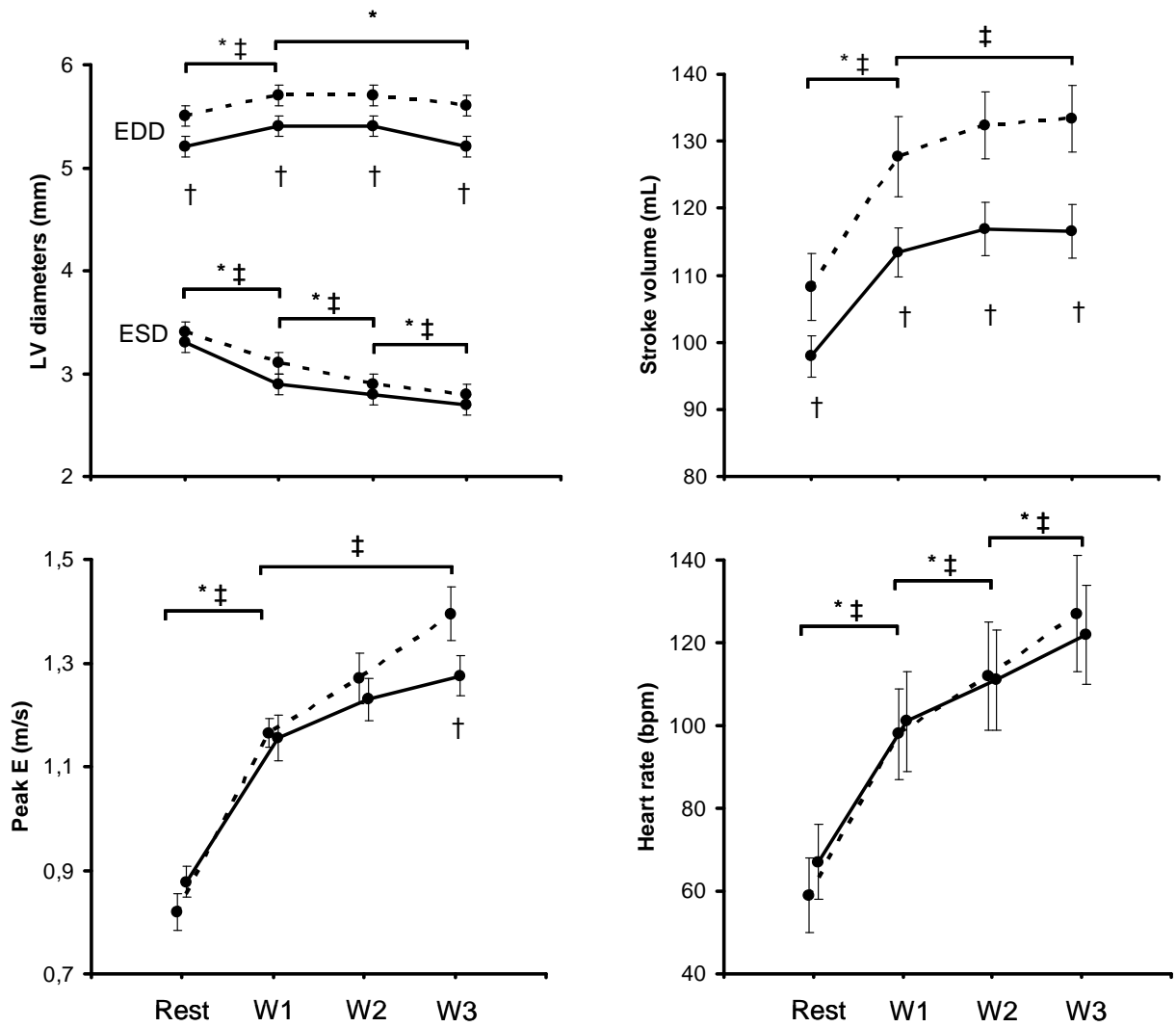


Figure 2

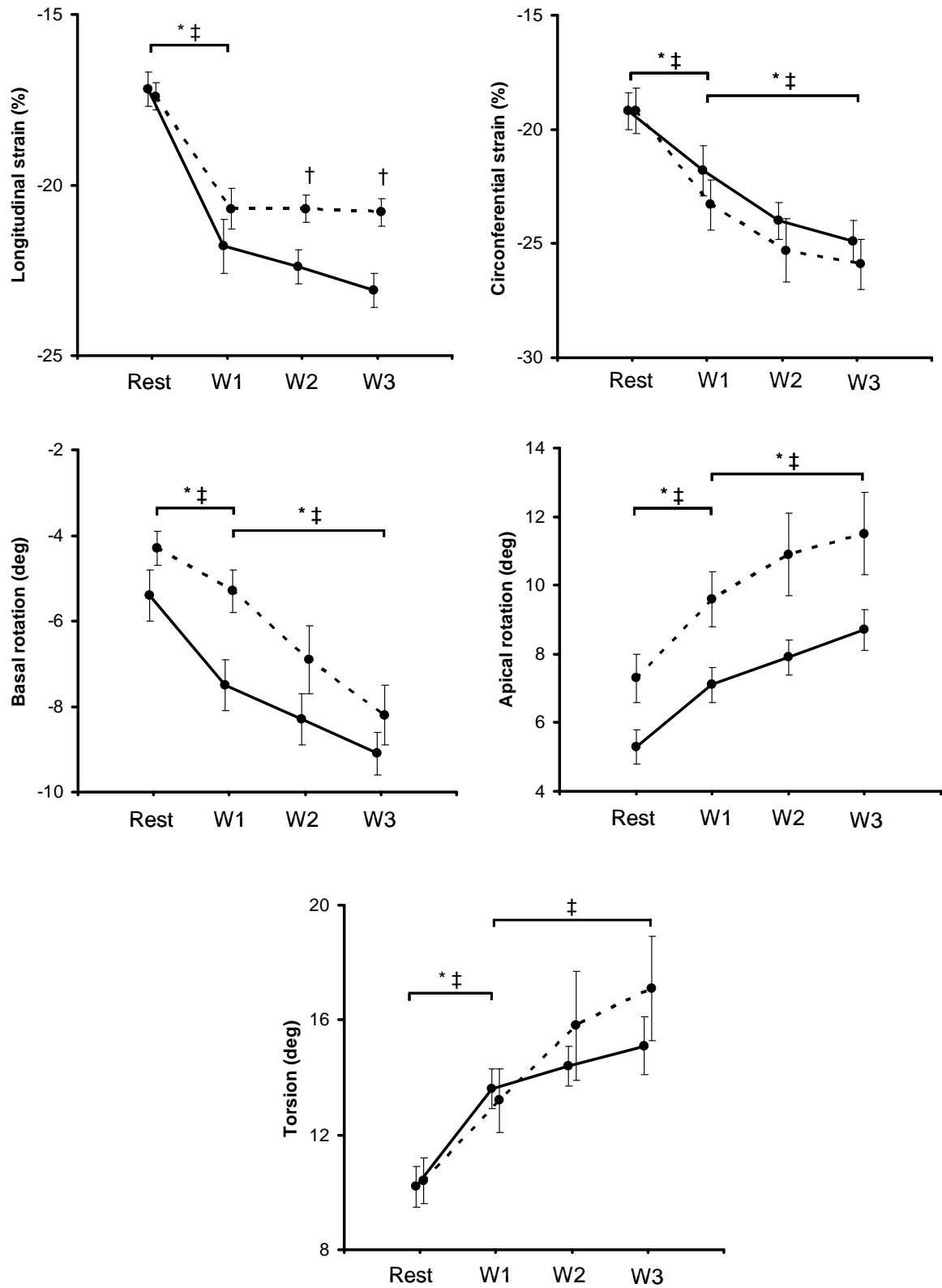


Figure 3

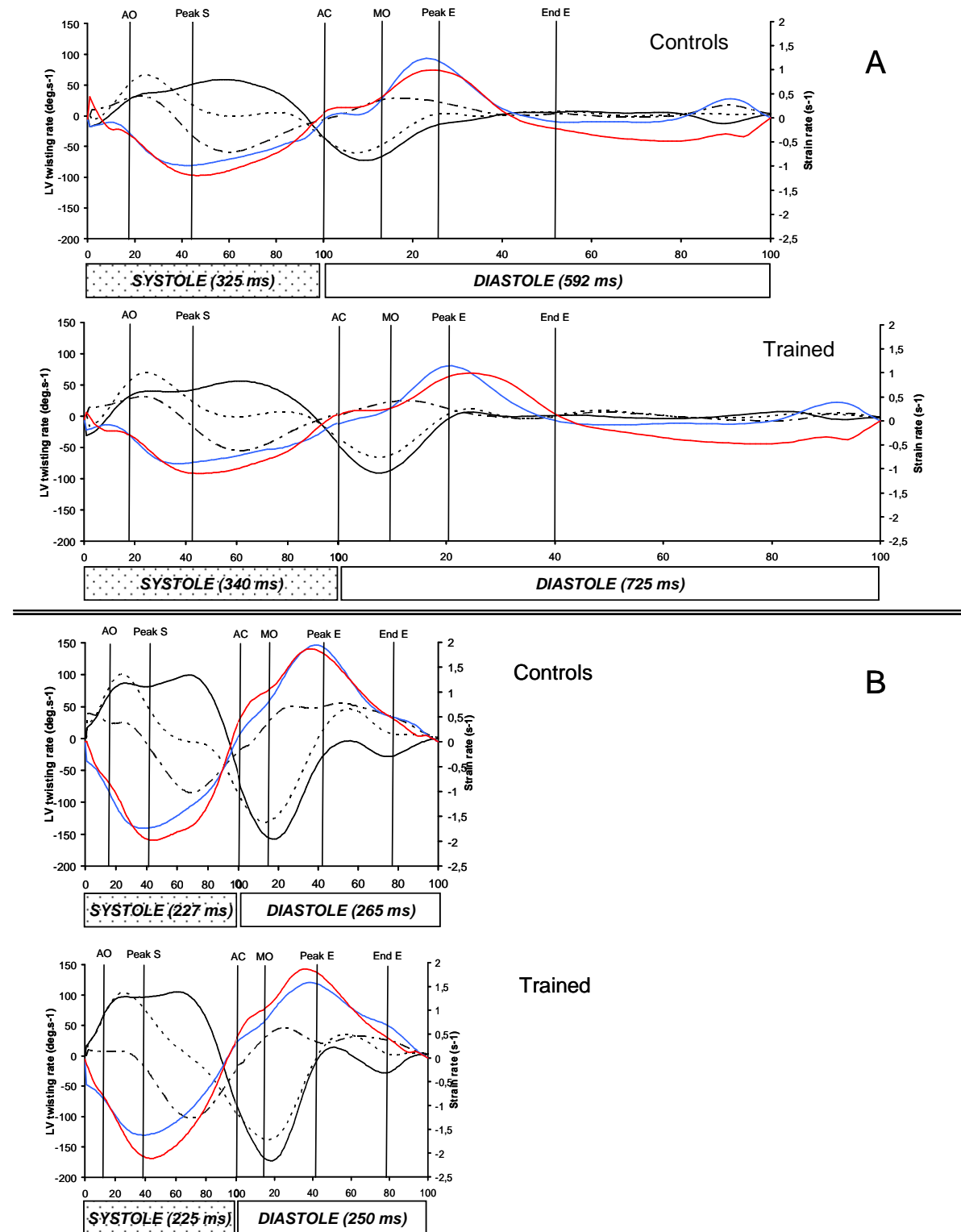
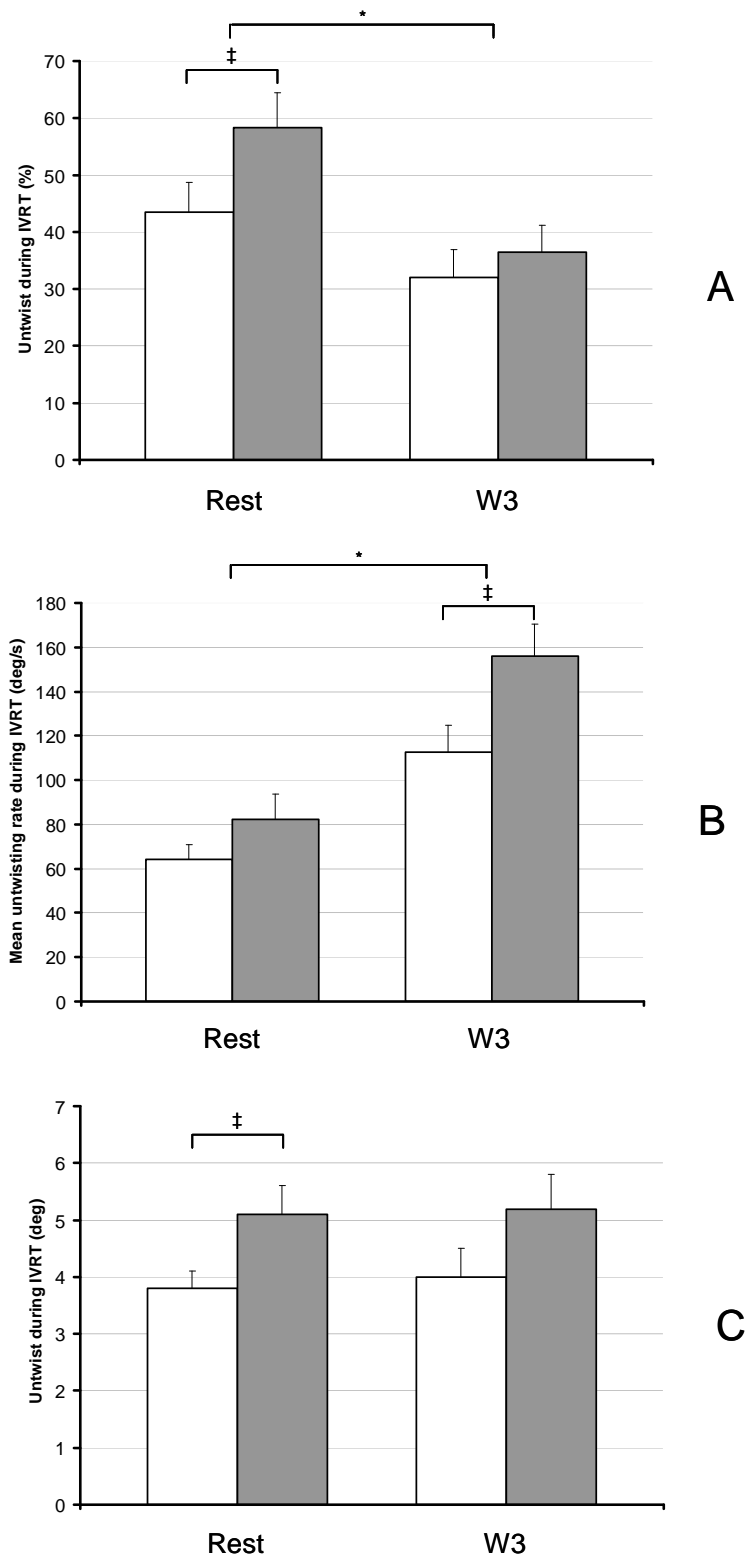


Figure 4



Etude 4

Alteration in Left Ventricular Strains and Torsional Mechanics After Ultralong Duration Exercise in Athletes

Stéphane Nottin, PhD; Grégory Doucende, MS; Iris Schuster, MD, PhD; Stéphane Tanguy, PhD; Michel Dautat, MD, PhD; Philippe Obert, PhD

Background—Numerous studies have reported evidence of cardiac injury associated with transient left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction after prolonged and strenuous exercise. We used 2D ultrasound speckle tracking imaging to evaluate the effect of an ultralong-duration exercise on LV regional strains and torsion. We speculated that systolic dysfunction after exercise is associated with depressed LV strains and torsion, and diastolic dysfunction results from decreased and delayed untwisting, a key factor of LV suction and early filling.

Methods and Results—Twenty-three triathletes underwent conventional and speckle tracking imaging echocardiography at rest before and immediately after an ultralong distance triathlon. Measurements included LV longitudinal, circumferential and radial strains, LV rotations, and LV torsion. After the race, LV systolic dysfunction was characterized by a decrease in LV longitudinal, radial, and circumferential strains, especially for apical radial strains ($44.6 \pm 15.1\%$ versus $31.1 \pm 13.8\%$, $P < 0.001$). Peak torsion was slightly decreased ($8.3 \pm 5.1^\circ$ versus $6.4 \pm 3.9^\circ$, respectively, $P = 0.09$) and significantly delayed ($91 \pm 18\%$ versus $128 \pm 31\%$ of systolic duration, $P < 0.001$) beside end-ejection. Peak untwisting was also depressed and delayed beside isovolumic relaxation.

Conclusions—This study documented major alterations in cardiac strains and torsion after an ultralong distance triathlon. LV systolic strains were depressed but not delayed, whereas twisting was decreased and delayed. This altered pattern hampered the rapid untwisting during isovolumic relaxation phase, reducing LV diastolic suction and early filling. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:323-330.)

Key Words: 2D speckle echocardiography ■ cardiac dysfunction ■ exercise

Alteration in Left Ventricular Strains and Torsional Mechanics After Ultralong Duration Exercise in Athletes

Stéphane Nottin, PhD; Grégory Doucende, MS; Iris Schuster, MD, PhD; Stéphane Tanguy, PhD; Michel Dautat, MD, PhD; Philippe Obert, PhD

Background—Numerous studies have reported evidence of cardiac injury associated with transient left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction after prolonged and strenuous exercise. We used 2D ultrasound speckle tracking imaging to evaluate the effect of an ultralong-duration exercise on LV regional strains and torsion. We speculated that systolic dysfunction after exercise is associated with depressed LV strains and torsion, and diastolic dysfunction results from decreased and delayed untwisting, a key factor of LV suction and early filling.

Methods and Results—Twenty-three triathletes underwent conventional and speckle tracking imaging echocardiography at rest before and immediately after an ultralong distance triathlon. Measurements included LV longitudinal, circumferential and radial strains, LV rotations, and LV torsion. After the race, LV systolic dysfunction was characterized by a decrease in LV longitudinal, radial, and circumferential strains, especially for apical radial strains ($44.6 \pm 15.1\%$ versus $31.1 \pm 13.8\%$, $P < 0.001$). Peak torsion was slightly decreased ($8.3 \pm 5.1^\circ$ versus $6.4 \pm 3.9^\circ$, respectively, $P = 0.09$) and significantly delayed ($91 \pm 18\%$ versus $128 \pm 31\%$ of systolic duration, $P < 0.001$) beside end-ejection. Peak untwisting was also depressed and delayed beside isovolumic relaxation.

Conclusions—This study documented major alterations in cardiac strains and torsion after an ultralong distance triathlon. LV systolic strains were depressed but not delayed, whereas twisting was decreased and delayed. This altered pattern hampered the rapid untwisting during isovolumic relaxation phase, reducing LV diastolic suction and early filling. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:323-330.)

Key Words: 2D speckle echocardiography ■ cardiac dysfunction ■ exercise

Regular exercise is associated with well-demonstrated beneficial effects on blood pressure, lipid profile, and long-term risk of myocardial events.¹ On the other hand, prolonged intense exercise, such as marathon or long distance triathlon, may cause myocardial damages as evidenced by the release of cardiac specific biochemical markers.²⁻⁶ These damages are associated with a transient impairment in cardiac function characterized by global systolic^{7,8} and diastolic^{3,9,10} dysfunction. However, whether this dysfunction is contingent or results from an alteration in intrinsic myocardial properties is an ongoing debate.

Clinical Perspective on p 330

During systole, contraction of cardiomyocytes induces myocardial normal strains including longitudinal and circumferential shortening and radial thickening.¹¹ As a result of the helical orientation of myofibers,^{12,13} contraction also induces shear strains within the myocardium.¹⁴ Left ventricular (LV) systolic torsional deformation, one component of shear strains, is one mechanism by which potential energy is stored during

ejection to be released during diastole. During diastole, shear strains, including untwisting, decrease before normal strains.¹⁴ Untwisting, initiated by both active relaxation of the myocardium and release of energy stored in elastic components (ie, “elastic recoil”) causes the rapid reduction of LV pressure that leads in turn to mitral valve opening and early LV filling.^{15,16}

Insight into myocardial strains is thus crucial for a better understanding of the complex mechanics that underlie both LV systolic and diastolic function in the human heart. Some authors recently used tissue Doppler imaging (TDI) to assess myocardial longitudinal velocities, strains, or strain rates after prolonged intense exercise.^{9,10,17} However, whether alterations in LV filling and ejection previously documented are related to changes in myocardial systolic and diastolic normal strains and twisting patterns is unknown. Recently, development of 2D ultrasound speckle tracking imaging (STI) has overcome the angle dependence of TDI and allowed LV strains¹⁸ and torsion¹⁹ to be evaluated noninvasively. In the present study, we used STI to assess the effect of a prolonged intense exercise on the extent and chronology of LV strains

Received July 30, 2008; accepted May 18, 2009.

From the Physiology and Physiopathology of Cardiovascular Adaptations to Exercise Laboratory (S.N., G.D., S.T., P.O.), Faculty of Sciences, Avignon, France; and Dynamics of Cardiovascular Incoherencies Research Laboratory (I.S.-B., M.D.), Faculty of Medicine, Montpellier I University and Nimes University Hospital Center, Nimes, France.

Correspondence to Stéphane Nottin, PhD, Laboratoire de physiologie et physiopathologie des adaptations cardiovasculaires à l'exercice, 33, Rue Louis Pasteur, 84000 Avignon, France. E-mail stephane.nottin@univ-avignon.fr

© 2009 American Heart Association, Inc.

Circ Cardiovasc Imaging is available at <http://circimaging.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.811273

Downloaded from circimaging.ahajournals.org by on September 14, 2010

and torsion during the cardiac cycle. We hypothesized that after ultralong-duration exercise, (1) LV systolic dysfunction would be associated with reduced LV longitudinal, radial, and circumferential strains and (2) LV diastolic dysfunction would be associated with reduced and delayed LV untwisting.

Methods

Experimental Protocol

This study followed a repeated-measures design. Initial assessments were performed within 3 days before an "Ironman"-distance triathlon, and posttrace assessments were done within 45 minutes of the race completion. Forty-two male triathletes enrolled in the 2007 Embrun triathlon in the French Alps (3.8 km swimming, 186 km cycling with 4000 m of positive altitude change, and 42.2 km running) volunteered to participate in this study. None of the subjects had clinical evidence or personal history of cardiac disease or arterial hypertension. All of them were advised to abstain from hard training and alcohol or caffeine during the 48 hours before the first assessment. The protocol was approved by the local ethics committee, and all subjects gave written informed consent.

Echocardiographic Image Acquisition

Images were obtained in the left lateral decubitus position using a commercially available system (Vivid I, GE Healthcare, Horten, Norway) with a 3.5-MHz sector scanning electronic transducer. Two-dimensional grayscale harmonic images were obtained at a rate of 60 to 75 frames per second, and color tissue velocity images were acquired at a rate of 120 to 140 frames per second. Images were acquired in cine loops triggered to the QRS complex and saved digitally for subsequent off-line analysis with dedicated software (EchoPac 6.0, GE Healthcare).

Conventional Variables

M-mode measurements were obtained, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography, in the parasternal long-axis view.²⁰ The LV end-diastolic (EDD) and end-systolic (ESD) diameter, end-diastolic (EDPWT) and end-systolic (ESPWT) posterior wall thickness, and end-diastolic septum thickness (EDST) were measured. The LV ejection fraction was calculated from LV volumes measured by the biplane Simpson method. Pulsed Doppler LV inflow (E and A waves) recordings were performed in the apical 4-chamber view. Stroke volume was calculated as the product of the aortic root area and the integral of the aortic blood flow velocity curve recorded from a 5-chamber view. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were measured by an automated system (Dynamap, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis). LV end-systolic wall stress,²¹ an index of LV afterload, was calculated as follows: $LV \text{ end-systolic wall stress} = (0.334 \times SBP \times ESD) / [ESPWT \times (1 + (ESPWT/ESD))]$.

TDI

Color cine loops were recorded in the apical 2-, 3-, and 4-chamber views. We assessed wall motion velocities at the mitral annulus level on the septal, lateral, inferior, anterior, antero-septal, and posterior walls. Peak myocardial systolic velocity (S_m) and diastolic velocities (E_m and A_m) were derived for each wall. The E/E_m ratio, recorded at the level of the lateral wall of the mitral annulus, was used as an index of LV filling pressure.²²

STI

The strain and torsion analysis was conducted as previously described.^{19,23} After manually tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2D sequence, the software automatically tracked myocardial motion, creating 6 equidistant speckle tracking regions of interest in each image. Whenever the software signaled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial trace line or the region of interest width until a better tracking score could be obtained. Data were averaged on 3 cardiac cycles.

LV longitudinal strain and strain rate (SR) analysis was performed using an apical 4-chamber view. Radial and circumferential strain and SR analysis were performed on short-axis views. LV rotations were assessed from basal and apical short-axis views. Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve and that the apical plane was acquired distal to the papillary muscle. LV twist was calculated as apical LV rotation minus basal LV rotation. To assess the dynamics of global LV twist and its relation to radial displacement throughout the cardiac cycle, we constructed twist-displacement loops.²⁴ Averaged radial displacement data from 6 segments in basal and in apical short-axis planes were summed up and divided by 2 to obtain the mean value of radial displacement.

All data were exported to a spreadsheet program (Excel, Microsoft Corp, Seattle, Wash) to calculate LV twisting and twisting rate. To adjust all strain variables for intersubject differences in heart rate, the time sequence was also normalized to the percentage of systolic duration (ie, t was 100% at end systole). Spreadsheet calculation allowed the detection of peak SR and twisting and the time to these peaks. Data regarding 12 subjects were analyzed blindly and randomly on 2 separate days by an experienced cardiologist to assess intraobserver reproducibility. Because the reproducibility was good (<8% for both strains and rotations), only data from the first assessment are presented here.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using Statview 5.0 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Prerace and postrace values for conventional variables, strain, SR, as well as twisting/untwisting data were analyzed using a 1-way repeated-measures ANOVA or Wilcoxon signed-rank test when appropriate. Data from prerace and postrace were pooled together, and the relationships between systolic and diastolic speckle tracking as well as hemodynamic data were evaluated using Pearson product-moment analysis. Additionally, for each variable, we used the Wald test adjusted for prerace versus postrace values in a linear regression model to take into account the effect of time into the correlations. Prerace and postrace individual slopes of the twist-radial displacement loops were compared using a 1-way repeated-measures ANOVA. Data are expressed as mean \pm SD, and statistical significance is assumed at $P < 0.05$.

Results

Only subjects with both pre-echocardiography and postechocardiography assessment were included in the analysis. Due to scheduling difficulties or resignation during the race, 23 patients were evaluated after the race (time from cessation of running to echocardiographic acquisition, 40 ± 15 minutes). The 23 triathletes (mean age, 40 ± 9 years; height, 1.77 ± 0.08 m; body mass, 72.7 ± 8.2 kg) trained 12 ± 3 hours per week for 12 ± 6 years and completed the race in 14 hours, 8 minutes (range, 10 hours, 46 minutes to 16 hours, 25 minutes). A significant decrease in body mass was observed after the race (69.4 ± 8.6 kg versus 72.7 ± 8.2 kg, $P < 0.001$).

Conventional Variables

Heart rate increased, whereas stroke volume and cardiac output remained unchanged after the race (Table 1). LV end-diastolic dimensions decreased, whereas end-systolic dimensions were unchanged. Both fractional shortening and ejection fraction were reduced. Average Peak S_m (ie, mean of the 6 walls) was also depressed. Global diastolic function was decreased. Peak E velocity decreased, whereas peak A velocity remained unchanged, so that the E/A ratio was lower. Similarly, average peak E_m decreased, with no change in average peak A_m . Blood pressures also decreased after the race, but LV end-systolic wall stress remained unchanged.

Table 1. Standard and Tissue Doppler Echocardiography

	Prerace	Postrace
Morphological parameters		
LV end-diastolic volume, mL	138±24	118±21‡
LV end-systolic volume, mL	46±9	49±10
LV end-diastolic diameter, mm	55.5±3.6	52.1±5.0†
LV end-systolic diameter, mm	31.5±3.6	32.5±3.4
Septal wall thickness, mm	11.4±1.7	11.4±1.4
Posterior wall thickness, mm	9.0±1.1	8.7±0.9
Global diastolic function		
Peak E velocity, cm.s ⁻¹	72.2±11.0	56.0±10.4‡
Peak A velocity, cm.s ⁻¹	52.0±11.7	50.4±12.7
Peak E/A ratio	1.43±0.26	1.15±0.30‡
Global systolic function		
Ejection fraction, %	66±5	57±7‡
Fractional shortening, %	42.6±6.1	36.5±6.3‡
Heart rate, bpm	59±9	76±9‡
Stroke volume, mL	94±20	77±21‡
Cardiac output, L/min	5.4±1.2	5.6±1.2
Tissue Doppler		
Peak E _m , cm.s ⁻¹	10.3±1.5	7.8±1.6‡
Peak A _m , cm.s ⁻¹	6.6±1.5	6.1±1.9
Peak S _m , cm.s ⁻¹	7.9±1.3	7.4±1.4*
Arterial pressures		
Systolic, mm Hg	134±13	122±13‡
Diastolic, mm Hg	74±8	70±9‡
Mean, mm Hg	94±9	88±9‡
LV end-systolic wall stress, 10 ³ dyne · cm ⁻²	205±38	180±39
LV filling pressures		
E/E _m ratio	6.1±1.3	6.6±2.0

Significant differences: * $P<0.05$, † $P<0.01$, ‡ $P<0.001$.

Systolic LV Strains and Twisting

Similar patterns of LV strains were observed before and after the race, both at the basal and apical levels (Figure 1). However, all peak strains were significantly reduced after the race. Times to peak strain were not affected excepted for apical circumferential strain, which was slightly but significantly delayed (Table 2). Radial and circumferential peak systolic SR at the apex decreased after the race (Table 3). No prerace-postrace differences were noticed for all other peak SR data. Significant correlations were found between peak basal circumferential systolic SR and stroke volume ($P<0.01$) and between both peak apical ($P<0.01$) and basal ($P<0.01$) circumferential systolic SR and fractional shortening. Times to peak systolic SR, expressed in percentage of systolic duration, were not affected by the race.

As viewed from the apex, LV torsion resulted from a counterclockwise rotation of the apex and an initial counterclockwise followed by a clockwise rotation of the base (Figure 2). After the race, patterns of both apical and basal rotations were altered. At the apex, we observed a brief clockwise rotation followed by a decrease and lag of peak rotation. At the basal level, initial counterclockwise rotation

was major, whereas peak rotation was also decreased and delayed. Consequently, after the race, we observed a reverse torsion during the beginning of systole, and peak torsion was slightly decreased ($8.3\pm 5.1^\circ$ versus $6.4\pm 3.9^\circ$, before and after the race, respectively, $P=0.09$) and significantly delayed beside end-ejection ($91\pm 18\%$ versus $128\pm 31\%$ of systolic duration, respectively, before and after the race, $P<0.001$). Torsion at aortic valve closure (AVC) was lower after than before the race ($6.7\pm 5.0^\circ$ versus $3.3\pm 4.2^\circ$, respectively, before and after the race, $P<0.01$). However, no differences between prerace and postrace data were observed as for rotational and twisting systolic rate. No significant correlations were found between peak torsion and LV end-systolic wall stress ($R=0.20$) or LV end-diastolic diameter ($R=0.15$).

Diastolic LV Strains and Untwisting

During diastole, significant LV SR and rotational and twisting rate changes occurred (Table 2). After the race, longitudinal, apical radial, and basal circumferential diastolic peak SR values were lower, and longitudinal, apical radial, and circumferential times to diastolic peak SR values were higher. Torsion pattern during diastole was altered (Figure 3). Before the race, peak untwisting rate was earlier compared with peak SR ($P<0.001$), and untwisting occurred mainly during the isovolumic relaxation phase. After the race, peak untwisting rate was lower and delayed compared with prerace values, and no difference was observed between time to peak SR and time to peak untwisting rate. Significant correlations were found between peak untwisting rate and peak torsion ($P<0.001$) and between time to peak torsion and time to peak untwisting rate ($P<0.001$). However, no significant correlations were found between time to peak untwisting rate and peak E ($P=0.87$) and stroke volume ($P<0.81$). No significant relationship was found between peak or time to peak untwisting rate and LV end-diastolic diameter ($P=0.19$ and $P=0.8$, respectively). Prerace and postrace twist-radial displacement loops are presented in Figure 4. The diastolic nonlinear relationship observed before disappeared after the race.

Discussion

We used speckle tracking imaging to evaluate LV strains and torsion to get insight into the potential underlying mechanisms responsible for the transient cardiac dysfunction observed after an ultralong-duration exercise. After the race, LV strains decreased but were not delayed, whereas twist was decreased and delayed. This alteration in LV twisting pattern induced a loss in rapid untwisting during isovolumic relaxation phase, a key factor of LV diastolic suction and thus of early filling.

LV Systolic Strains and Twisting

To date, the underlying mechanisms responsible for the systolic dysfunction after ultralong-duration exercise have not been fully elucidated. LV peak strains and SR have been proposed as good sensitive indicators of regional myocardial function.^{25,26} Previous studies have demonstrated reduction in longitudinal myocardial velocities, strain, or SR after marathons or long-distance triathlons.²⁻⁵ Our results confirm and extend these data by demonstrating a decrease not only in

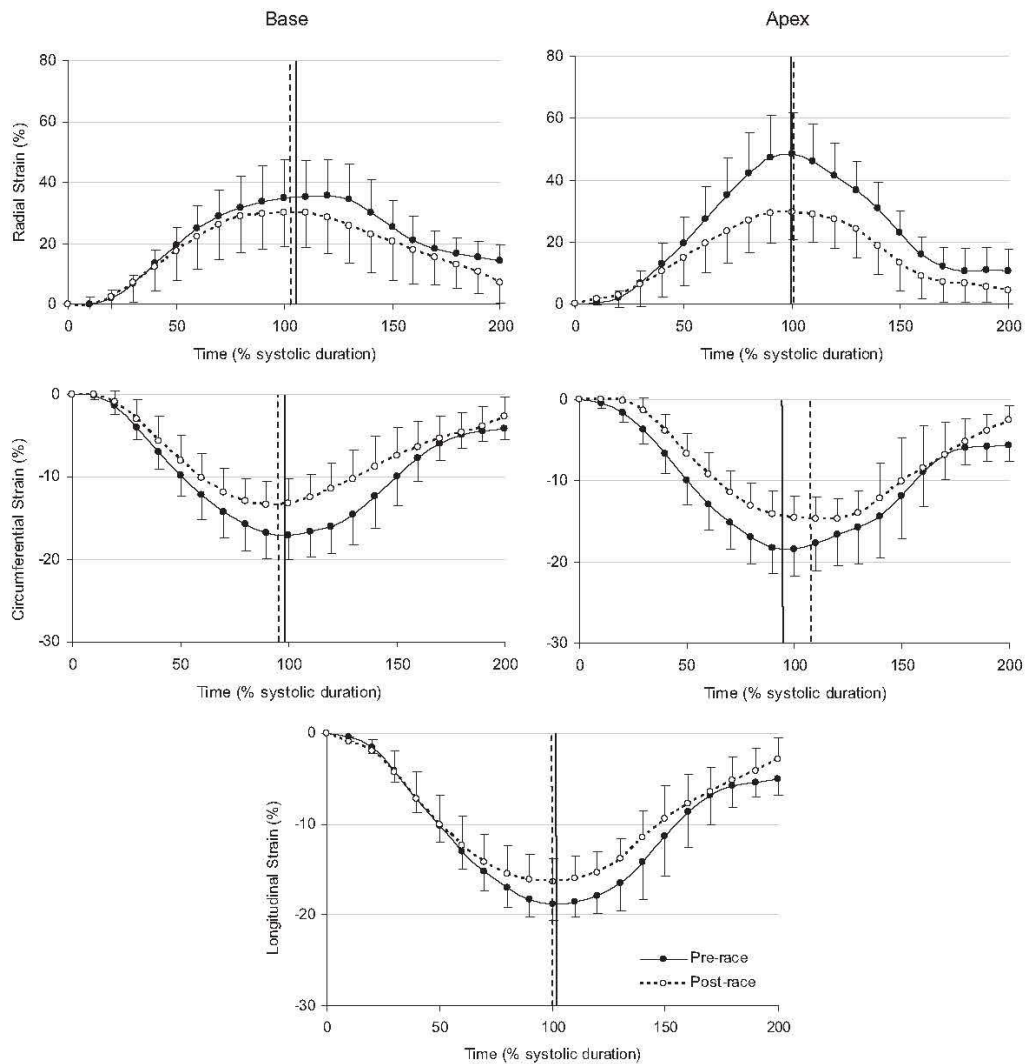


Figure 1. LV basal and apical circumferential and radial strains and LV longitudinal strains before (●) and after (○) the race.

longitudinal but also in circumferential and radial regional myocardial strains after prolonged exercise. Furthermore, our regional strain evaluation showed that the alterations were major at the apical level. Interestingly, radial strain increase produced by dobutamine stress is greater at the apical than at the basal level and appears to play a greater role in increasing LV contractile function.²⁷ Accordingly, we speculated that the basal LV region might have been contracting to a greater extent, potentially explaining its greater impairment after the race. Nevertheless, we could not exclude that the decrease in LV strains and SR after the race could be due in part to the decrease in preload, as suggested by the decrease in LV end-diastolic dimensions. Exercise-induced dehydration affecting preload would have been more clearly highlighted by measurement of inferior vena cava diameter. However, scheduling difficulties precluded its measurement after the race. The reduced myocardial peak systolic SR reflects principally alterations in myocardial contractility,²⁵ and the

significant correlations between peak systolic circumferential SR and both fractional shortening and stroke volume speak in favor of a contribution of that decreased LV contractility to the postrace global systolic dysfunction. The underlying mechanisms for this phenomenon might include in part a decrease in excitation-contraction coupling gain and especially an impairment in cardiac calcium signaling, as a result of the chronic and sustained activation of the sympathetic nervous system. Such results have been previously obtained in animal and human skeletal muscles subjected to prolonged exercise.²⁸ β -Adrenergic desensitization, as recently reported after prolonged ergometer rowing,²⁹ might also be hypothesized.

After the race, peak torsion slightly decreased and torsion at AVC decreased. Because myofiber contractility and shortening have a direct effect on LV torsion,³⁰ reduced LV contractility might have contributed as well to the decrease in LV torsion. Loading conditions are also important determinants of LV torsion.^{31,32} However, as estimated from LV

Table 2. Peak and Time to Peak Longitudinal, Radial, and Circumferential Strains

	Prerace		Postrace	
	Peak	Time to Peak, %	Peak	Time to Peak, %
Longitudinal strain, %	-19.1±1.6	102±11	-16.6±2.2‡	100±16
Radial strain, %				
Basal level	36.3±11.2	106±18	30.6±12.4*	103±20
Apical level	44.6±15.1	100±11	31.1±13.8‡	101±10
Circumferential strain, %				
Basal level	-16.7±3.3	98±13	-13.5±2.6‡	94±13
Apical level	-18.3±5.2	95±9	-15.9±2.7*	109±20‡

Time to peak expressed as percentage of systolic duration.

Significantly different from sedentary subjects: * $P<0.05$, † $P<0.01$, ‡ $P<0.001$

end-systolic wall stress, afterload remained unchanged after the race. The postrace decrease in preload, suggested by the decrease in LV end-diastolic dimensions, could have also contributed. However, the absence of significant relationship between LV end-diastolic dimensions and torsion does not speak in favor its major contribution to torsion and untwist rate changes. Another interesting finding was that peak torsion was not only reduced but also delayed beside end-ejection after the race. A novel finding was also the delayed peak torsion with no or minor delay as for the other 3 linear

strains. Systolic torsion is a mechanism by which the LV equilibrates transmural gradients of fiber strains and oxygen demand.^{33,34} Thus, the delay leading peak torsion to occur after end-ejection suggests that, after the race, the balance of transmural strain gradients was not fully effective during systole. After the race, patterns of both apical and basal rotations were altered. We observed a reverse torsion at the beginning of systole that might have directly decreased and delayed the peak direct torsion. Such alterations also have been reported in dilated cardiomyopathy and were partly

Table 3. Peak and Time to Peak Strain Rates During Systole and Diastole

	Prerace		Postrace	
	Peak	Time to Peak, %	Peak	Time to Peak, %
Systole				
Longitudinal SR, s ⁻¹	-1.03±0.19	42±10	-0.97±0.19	41±7
Radial SR, s ⁻¹				
Basal level	1.49±0.34	38±12	1.40±0.45	41±16
Apical level	1.67±0.42	52±14	1.34±0.72*	47±15
Circumferential SR, s ⁻¹				
Basal level	-1.00±0.25	38±10	-0.93±0.26	41±12
Apical level	-1.16±0.19	46±7	-1.06±0.22*	51±11
Rotational velocity, degrees/s				
Basal level	-51±20	57±11	-45±19	57±14
Apical level	62±29	27±5	52±32	32±5
Twisting velocity, degrees/s	52±21	55±15	49±23	56±13
Diastole				
Longitudinal SR, s ⁻¹	1.30±0.21	146±11	1.07±0.23‡	154±18*
Radial SR, s ⁻¹				
Basal level	-1.16±0.40	147±13	-1.17±0.47	152±22
Apical level	-1.78±0.45	149±12	-1.44±0.48‡	158±15*
Circumferential SR, s ⁻¹				
Basal level	1.12±0.27	140±10	0.71±0.23‡	146±19
Apical level	1.47±0.36	148±12	1.39±0.32	159±15‡
Rotational velocity, degrees/s				
Basal level	50±24	131±22	38±18	150±30‡
Apical level	-47±16	133±21	-37±16	151±28*
Untwisting velocity, degrees/s	-62±29	126±15	-42±27*	158±21‡

Time to peak expressed as percentage of systolic duration.

Significantly different from sedentary subjects: * $P<0.05$, † $P<0.01$, ‡ $P<0.001$.

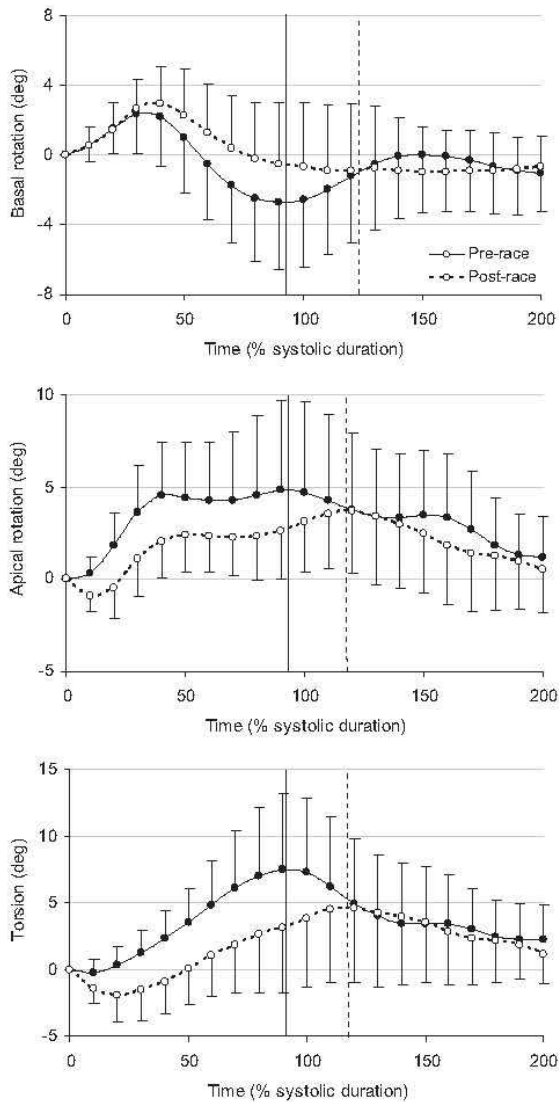


Figure 2. LV basal and apical rotation and LV twist before (●) and after (○) the race.

explained by a decrease in transmural conduction velocity.³⁵ Whether this also applied to our athletes is unknown and will need further studies.

LV Diastolic Strains and Untwisting

Ultralong-duration exercise induced a decrease in early diastolic filling.^{3,9,10} Early diastolic filling depends mainly on intrinsic myocardial relaxation and LV suction, which is derived from the intraventricular pressure gradient.³⁶ However, it is also affected by heart rate and loading conditions.³⁷ Because a common consequence of prolonged and strenuous exercise is elevated heart rate and change in loading conditions, assessing myocardial function from mitral filling may be hazardous. Moreover, pulsed Doppler velocity of LV inflow records events occurring after mitral valve opening and thus evaluates the latter stage of LV relaxation. Using

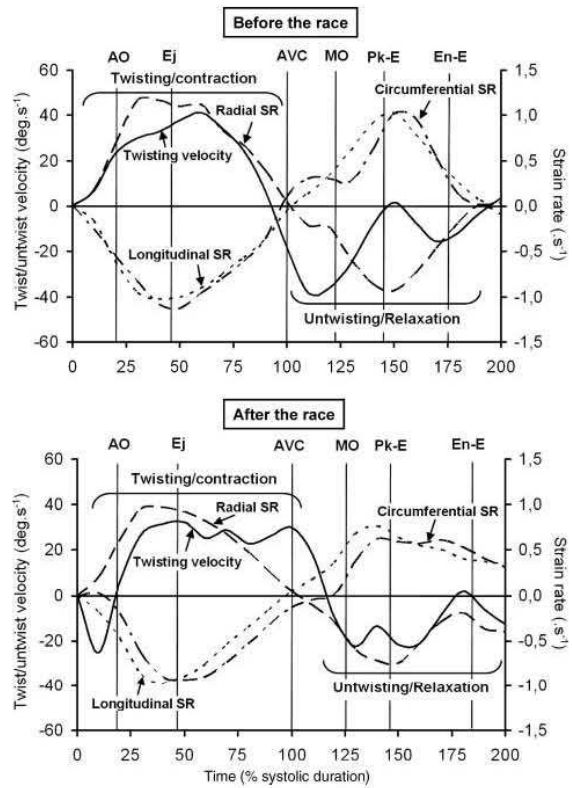


Figure 3. Myocardial SRs and twist/untwist velocity averaged data from the 23 triathletes before (left) and after (right) the race. AO indicates aortic valve opening; Ej, peak ejection velocity; AVC, aortic valve closure; MO, mitral valve opening; Pk-E, peak early filling velocity; En-E, end of early filling.

2D-strain echocardiography, we showed that diastolic longitudinal SR, apical radial SR, and basal circumferential SR dropped after the race. Although such alterations might reflect depressed myocardial relaxation, we cannot rule out potential effects of reduced preload.³⁸ To get insight into the potential mechanisms responsible for the decrease in LV diastolic function after the race, we also assessed LV torsion

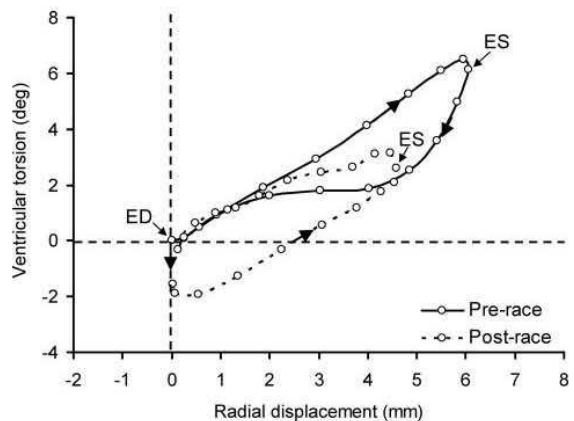


Figure 4. Twist-radial displacement loops. ED, End-diastole; ES, end-systole.

and observed that the ultralong distance triathlon yielded to decreased and delayed untwisting. In healthy adults, myocardial shear strains resulting from the unfolding of myofibers (including untwisting) occurs early during diastole¹⁴ and are essential in the rapid decrease of LV pressure inducing early filling.^{16,36} Very early during diastole, untwisting occurs because of a combination of cardiomyocyte relaxation and release of energy stored within extracellular matrix³⁹ and compressed titin.⁴⁰ In our study, before the race, peak untwisting velocity occurred during isovolumic relaxation and earlier than peak diastolic SR, whereas after the race, it was delayed and early diastolic recoil during isovolumic relaxation was completely abolished. The impact of delayed and depressed untwist rate on LV filling is also depicted in Figure 4, although frame-by-frame evaluation of LV volumes rather than radial displacements would have been indicated. The delayed peak systolic torsion could be one mechanism by which the release of restoring forces was impaired during early diastole. The absence of diastolic recoil during the isovolumic relaxation phase induced by the delayed peak untwisting was probably partly responsible for the reduced early diastolic filling observed after the ultralong-duration exercise. The strong correlations obtained between peak torsion and peak untwisting velocity highlighted the impact of the energy stored during systole in the decrement of peak untwisting velocity after the race. Alteration in intrinsic myocardial relaxation properties might have also contributed to delayed and reduced untwisting. Defect in cardiomyocyte calcium signaling, and especially slowed reticulum sarcoplasmic calcium reuptake, as recently demonstrated in fatigued skeletal muscle,²⁸ may be hypothesized, but will need further experimental studies.

Clinical Implications

Prolonged and strenuous exercise is thought to induce myocardial LV injuries^{2,3,4,6} and is associated with global ventricular dysfunction as well as increased risk for arrhythmias.⁴¹ The present study reports decreased SR and reduced and delayed peak torsion as well as peak untwisting rate. Myocardial deformation abnormalities have also been demonstrated recently by TDI in patients with chronic LV overload due to aortic regurgitation.⁴² Evaluation of LV torsion dynamics is still missing but could be promising in detecting early dysfunction in these patients. Torsional mechanical alterations similar to those found in our athletes after the triathlon have been reported in states associated with worsened relaxation such as chronically pressure overloaded heart⁴³ or tachycardia-induced dilated cardiomyopathy.³⁵ The long-term consequences of such transient myocardium insults and functional abnormalities after repetitive prolonged exercise are unknown and represent an important issue for future investigations.

Acknowledgments

We thank Sandrine Gayraud for technical assistance and Christophe Demattei for statistical analysis.

Sources of Funding

This work was supported by an equipment grant from General Electric Medical Systems-Ultrasound France.

Disclosures

None.

References

- Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*. 1993;328:538–545.
- La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart*. 2008;94:860–866.
- Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006;114:2325–2333.
- Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol*. 1999;83:1085–1089.
- Urhausen A, Scharhag J, Herrmann M, Kindermann W. Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events. *Am J Cardiol*. 2004;94:696–698.
- Welsh RC, Warburton DE, Humen DP, Taylor DA, McGavock J, Haykowsky MJ. Prolonged strenuous exercise alters the cardiovascular response to dobutamine stimulation in male athletes. *J Physiol*. 2005;569:325–330.
- Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Atkinson G. Left ventricular function immediately following prolonged exercise: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38:681–687.
- Whyte G, George K, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Edwards B, Gaze D, Oxborough D, Forster J, Simson R. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond)*. 2005;108:73–80.
- George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Dugdill L, Edwards B, Gaze D. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol*. 2005;569:305–313.
- Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K. The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2006;23:635–641.
- Moore CC, McVeigh ER, Zerhouni EA. Quantitative tagged magnetic resonance imaging of the normal human left ventricle. *Top Magn Reson Imaging*. 2000;11:359–371.
- Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res*. 1969;24:339–347.
- Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981;45:248–263.
- Rosen BD, Gerber BL, Edvardsen T, Castillo E, Amado LC, Nasir K, Kraitchman DL, Osman NF, Bluemke DA, Lima JA. Late systolic onset of regional LV relaxation demonstrated in three-dimensional space by MRI tissue tagging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H1740–H1746.
- Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL, Shapiro EP. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H2002–H2009.
- Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Orszak SJ, Shiota T, Greenberg NL, Thomas JD. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H505–H513.
- Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J*. 2006;27:1079–1084.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Sjørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789–793.
- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popović ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Orszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2034–2041.

20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography: recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463.
21. Reichel N, Wilson J, St John Sutton M, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfeld JW. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation*. 1982;65:99-108.
22. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-1533.
23. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;17:1021-1029.
24. Beyar R, Yin FC, Hausknecht M, Weisfeldt ML, Kass DA. Dependence of left ventricular twist-radial shortening relations on cardiac cycle phase. *Am J Physiol*. 1989;257:H1119-H1126.
25. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation*. 2002;105:99-105.
26. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102:1158-1164.
27. Akagawa E, Murata K, Tanaka N, Yamada H, Miura T, Kunichika H, Wada Y, Hadano Y, Tanaka T, Nose Y, Yasumoto K, Kono M, Matsuzaki M. Augmentation of left ventricular apical endocardial rotation with inotropic stimulation contributes to increased left ventricular torsion and radial strain in normal subjects: quantitative assessment utilizing a novel automated tissue tracking technique. *Circ J*. 2007;71:661-668.
28. Bellinger AM, Mongillo M, Marks AR. Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J Clin Invest*. 2008;118:445-453.
29. Hart E, Dawson E, Rasmussen P, George K, Secher NH, Whyte G, Shave R. Beta-adrenergic receptor desensitization in man: insight into post-exercise attenuation of cardiac function. *J Physiol*. 2006;577:717-725.
30. Dong SJ, Hees PS, Huang WM, Buffer SA Jr, Weiss JL, Shapiro EP. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. *Am J Physiol*. 1999;277:H1053-H1060.
31. Gibbons Kroeker CA, Tyberg JV, Beyar R. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation: an experimental study in anesthetized dogs. *Circulation*. 1995;92:130-141.
32. MacGowan GA, Burkhoff D, Rogers WJ, Salvador D, Azhari H, Hees PS, Zweier JL, Halperin HR, Siu CO, Lima JA, Weiss JL, Shapiro EP. Effects of afterload on regional left ventricular torsion. *Cardiovasc Res*. 1996;31:917-925.
33. Arts T, Hunter WC, Douglas A, Muijtjens AM, Reneman RS. Description of the deformation of the left ventricle by a kinematic model. *J Biomech*. 1992;25:1119-1127.
34. Beyar R, Sideman S. Effect of the twisting motion on the nonuniformities of transmural fiber mechanics and energy demand: a theoretical study. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;32:764-769.
35. Tibayan FA, Lai DT, Timek TA, Dagum P, Liang D, Daughters GT, Ingels NB, Miller DC. Alterations in left ventricular torsion in tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:43-49.
36. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL, Thomas JD. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*. 2006;113:2524-2533.
37. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:426-440.
38. Pislaru C, Bruce CJ, Anagnostopoulos PC, Allen JL, Seward JB, Pellikka PA, Ritman EL, Greenleaf JF. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation*. 2004;109:2905-2910.
39. Waldman LK, Nosan D, Villarreal F, Covell JW. Relation between transmural deformation and local myofiber direction in canine left ventricle. *Circ Res*. 1988;63:550-562.
40. Granzier H, Wu Y, Siegfried L, LeWinter M. Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev*. 2005;10:211-223.
41. Wehrens XH, Lehmann SE, Huang F, Vest JA, Reiken SR, Mohler PJ, Sun J, Guatimosim S, Song LS, Rosenblat N, D'Armiento JM, Napolitano C, Memmi M, Priori SG, Lederer WJ, Marks AR. FKBP2.6 deficiency and defective calcium release channel (ryanodine receptor) function linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Cell*. 2003;113:829-840.
42. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijneens B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:112-119.
43. Stuber M, Scheidegger MB, Fischer SE, Nagel E, Steinemann F, Hess OM, Boesiger P. Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. *Circulation*. 1999;100:361-368.

CLINICAL PERSPECTIVE

Ultralong-duration exercise may cause myocardial damage associated with transient systolic and diastolic dysfunction. To get insight into the underlying mechanisms responsible for the observed decrease in left ventricular (LV) function, we used 2D ultrasound speckle tracking imaging and assessed LV regional strain and torsion during the cardiac cycle. During systole, we observed a decrease in LV longitudinal, circumferential, and radial strain. The reduced myocardial peak systolic strain rates reflected alterations in myocardial contractility that contributed to the reduced ejection fraction and stroke volume after the race. During diastole, LV twist was decreased and delayed. This was associated with a loss of the rapid untwisting that occurs during isovolumic relaxation, a key factor of LV diastolic suction and thus of early filling. Similar myocardial deformation abnormalities have been demonstrated in patients with chronic LV overload due to aortic regurgitation. Torsional mechanical alterations similar to those found in our athletes after ultralong exercise have also been documented in states associated with worsened relaxation such as chronic pressure overload or tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. Although previous studies have documented that the LV dysfunction observed after endurance exercise resolves within 1 week, the time course of recovery of LV strain and torsion remains to be explored. Moreover, the long-term consequences of the transient myocardial insults and functional abnormalities that occur after repetitive prolonged exercise are unknown and represent an important issue for future investigation.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif de ce travail a été d'étudier les effets de l'exercice physique aigu, chronique et de longue durée sur la mécanique ventriculaire gauche évaluée en utilisant un nouvel outil échocardiographique basé sur le principe du "Speckle Tracking". Une première étude s'est attachée à décrire les adaptations mécaniques ventriculaires gauche au cours d'un exercice aigu chez des sujets sédentaires jeunes (Etude 1). Cette étude nous a permis de mettre en évidence le rôle clé de la torsion ventriculaire gauche dans le couplage systole-diastole à l'effort. La deuxième partie de ce travail de doctorat a permis de préciser les adaptations mécaniques ventriculaires gauche associées au "cœur d'athlète" en condition de repos (Etude 2) puis au cours d'un exercice aigu (Etude 3). Ces études nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'amélioration de la performance cardiaque chez des sujets entraînés en aérobic. Enfin, la troisième et dernière partie s'est attachée cette fois à préciser les atteintes mécaniques ventriculaires gauche concomitantes aux dysfonctions cardiaques observées suite à un exercice épuisant de longue durée type triathlon distance "Ironman" (Etude 4).

La discussion générale de cette thèse comportera deux parties. La première partie portera spécifiquement sur le STE et le développement méthodologique effectué durant ce doctorat. La deuxième partie sera centrée plus spécifiquement sur la discussion des principaux résultats obtenus au cours des différentes études.

1. Le STE : une avancée importante dans l'analyse des déformations myocardiques par échocardiographie

Le STE que l'on peut traduire en français par poursuite des signatures acoustiques, est

une technique qui consiste à identifier les petites "aspérités" du myocarde et en suivre le déplacement image après image au cours du cycle cardiaque. Contrairement aux outils échocardiographiques classiques basés principalement sur le principe Doppler, le STE permet de se centrer sur le myocarde en offrant une analyse indépendante de l'angle de mesure et des mouvements du cœur dans l'espace, permettant d'évaluer les déformations myocardiques en deux dimensions sur chaque coupe réalisée (c'est-à-dire parasternale petit axe, grand axe et apicales). C'est pour cette raison que cette méthode est aussi appelée "2D-Strain" dans la littérature scientifique. Toutefois, l'analyse par STE requiert une bonne qualité des boucles enregistrées pour assurer un suivi optimal.

Le STE est disponible sur les appareils d'échographie cardiaque de dernière génération. L'utilisation du logiciel commercial permet une étude des pics et des délais d'apparition associés et ce de manière régionale c'est-à-dire à la base, à l'apex mais aussi selon les différents segments anatomique du VG. Cet outil permet au clinicien de déceler des zones ischémiques hypokinétiques régionales ou encore des troubles de la synchronisation (Nesser & Winter, 2009). Toutefois, l'originalité de ce travail de thèse a été non seulement l'étude des pics de déformation et de leurs délais d'apparition associés, mais aussi des cinétiques de déformations myocardiques et torsions ventriculaires gauche au cours du cycle cardiaque. Cette approche méthodologique est importante car elle nous permet d'établir des scénarios associant la mécanique à la fonction ventriculaire gauche. A titre d'exemple, il nous a été possible à l'aide de cet outil, d'évaluer la relation au cours du cycle cardiaque qui unit la torsion ventriculaire gauche avec les diamètres ventriculaires chez des cyclistes élités (*Figure 34*). Nous avons observé que, malgré la diminution des torsions et l'augmentation des diamètres ventriculaires gauche de repos chez les cyclistes, la relation qui unissait la torsion et les diamètres du VG était linéaire durant la systole alors que la diastole était caractérisée par

un découplage temporel entre une détorsion rapide en proto-diastole (pendant la RIV) puis une augmentation des diamètres ventriculaires liée au remplissage du VG.

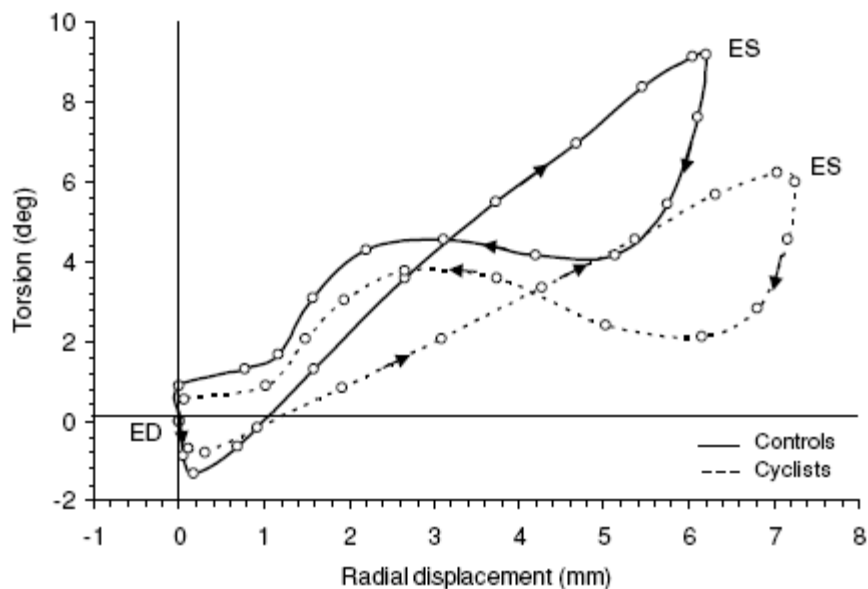


Figure 34 : Courbe torsion – déplacement radial chez des sujets contrôles (trait plein) et des cyclistes élités (trait pointillé) permettant d’appréhender les effets de l’entraînement aérobic sur la mécanique ventriculaire gauche. ES_fin de la systole, ED_fin de la diastole. D’après l’étude 2.

Toutefois, contrairement à l’étude des pics et des délais d’apparition associés qui peut être directement réalisée sur l’échographe grâce au logiciel de retraitement commercial "Echopac", l’analyse des cinétiques de déformations au cours du cycle cardiaque d’une population spécifique demande un retraitement à posteriori des données. En effet, les fichiers textes générés par Echopac contiennent les données globales et régionales d’un paramètre exprimé en fonction du temps. Or, l’intervalle de temps entre chaque valeur d’un paramètre

dépend de la fréquence d'acquisition de la sonde et l'apparition des différents événements cardiaques (ouverture/fermeture des valves aortiques et mitrales, pic E, ...) de la FC du sujet. Ces différences inter-individuelles rendent impossible le moyennage des cinétiques de déformations sur une population. Pour contourner ce problème, nous avons normalisé chacun des paramètres en les exprimant en % de la durée de la systole comme cela a été fait dans les premières études du champ (Notomi *et al.*, 2006a; Takeuchi *et al.*, 2006). Ces normalisations nous ont ensuite permis de moyennner chacun des paramètres sur 3 à 5 cycles cardiaques puis de procéder à une détection automatique des pics et de leurs délais d'atteintes associés. A l'effort, la durée de la diastole devenant plus courte que celle de la systole, nous dut développer un script spécifique afin de normaliser les déformations diastoliques de 0 à 100% de la durée de la diastole.

L'ensemble du retraitement étant très chronophage et donc irréalisable manuellement, nous avons développé, au cours de cette thèse, des applications sous tableur puis sous Scilab afin de faciliter ce post-processing (*cf méthodologie générale pages 93 à 96*).

2. Discussion des principaux résultats

2.1 Adaptation mécanique ventriculaire gauche à l'exercice aigu

2.1.1 L'importance du couplage systole – diastole à l'effort

Durant la systole, la contraction des cardiomyocytes provoque des déformations ventriculaires gauche longitudinales, circonférentielles et radiales. De part l'orientation en

spirale des fibres musculaires autour du VG, ces déformations engendrent un mouvement de torsion (Streeter *et al.*, 1969; Morgenstern, 1974; Ingels *et al.*, 1989). Au cours de la diastole, la détorsion est la conséquence, d'une part, de la relaxation du myocarde et, d'autre part, de la restitution de forces élastiques emmagasinées au cours de la systole au niveau de la titine (Helmes *et al.*, 2003) et des composantes élastiques de l'interstitium (Ashikaga *et al.*, 2004) créant un véritable lien entre les phases systoliques et diastoliques. En effet, la détorsion est le premier événement mécanique initié durant la diastole (Rosen *et al.*, 2004; Notomi *et al.*, 2008). Il permet une diminution rapide des pressions dans le VG (Notomi *et al.*, 2008). Cette diminution de pression commence par l'apex entraînant la création d'un gradient de PIV entre la base et l'apex puis d'un gradient de pression entre l'AG et le VG, responsable de l'effet succion induisant le remplissage passif du VG (Nikolic *et al.*, 1988).

L'objectif de la 1^{ère} étude a été de décrire les adaptations mécaniques ventriculaires gauche lors d'un exercice d'intensité croissante chez des jeunes adultes sains. Les résultats de cette étude ont permis de préciser le rôle de la torsion dans le couplage systole – diastole à l'effort. Ainsi, nous avons mis en avant que la vitesse maximale de détorsion augmentait progressivement avec l'intensité d'exercice, en parallèle de l'augmentation de la torsion. Notomi *et al.* (2006) avait montré que la détorsion était le facteur mécanique qui augmentait le plus en condition d'exercice chez le sujet sédentaire. Nos résultats ont mis en évidence une augmentation progressive de la torsion ventriculaire en fonction de l'intensité d'exercice contrairement aux déformations longitudinales qui stagnent dès le premier palier. Les raisons qui conduisent à l'hétérogénéité de cette réponse mécanique à l'effort ne sont pas claires à ce jour. L'augmentation progressive de la torsion ventriculaire pourrait s'expliquer par une diminution progressive des diamètres internes du VG entraînant un avantage mécanique supérieur de la couche épocardique (Gibbons Kroeker *et al.*, 1995; Taber *et al.*, 1996). Cette

réserve de torsion joue un rôle clé dans le remplissage ventriculaire gauche en condition d'exercice en permettant l'amélioration progressive de la vitesse de détorsion, facilitant le remplissage malgré la diminution du temps de diastole et soulignant très clairement le rôle prépondérant du couplage systole – diastole à l'effort.

2.1.2 L'intérêt d'une évaluation régionalisée du VG

Un apport majeur du STE dans l'évaluation des déformations myocardiques est la possibilité d'effectuer une étude régionalisée. Il est possible, tout d'abord, d'étudier les déformations aux différents étages ventriculaires (base, piliers, apex). A titre d'exemple, nos résultats ont mis en évidence un rôle spécifique de la base et de l'apex. Ainsi, à partir d'une analyse de régression multiple, nous avons montré que les rotations apicales jouaient un rôle dans la durée de la RIV alors que les rotations basales avaient une influence sur le pic de remplissage passif (onde E). En marge de ces analyses à chaque étage ventriculaire, une régionalisation peut être réalisée sur chaque coupe suivant les recommandations de la société américaine de cardiologie (c'est-à-dire 6 segments sur les coupes apicales et petit axe à la base et 4 segments sur les coupes petit axe à l'apex). Toutefois, ces données n'ont pas été analysées malgré qu'elles aient toutes été retraitées par les différents scripts. Ces analyses seront réalisées dès 2011.

2.2 Les adaptations mécaniques ventriculaires gauche associées à l'adaptation favorable du "cœur d'athlète"

L'entraînement aérobic engendre des adaptations cardiaques spécifiques qui sont regroupées sous le concept de "cœur d'athlète". Celui-ci se caractérise, en condition de repos, par un remplissage ventriculaire gauche supérieur lié principalement à l'hypertrophie cardiaque harmonieuse (Pluim *et al.*, 2000; Pelliccia *et al.*, 2002) puisque les fonctions systoliques et diastoliques ne sont peu ou pas modifiées (Pluim *et al.*, 2000). A l'effort, l'entraînement aérobic engendre une plus grande augmentation du VES (Gledhill *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996). Les quelques études disponibles montrent que celle-ci est principalement liée à une amélioration progressive de la fonction diastolique malgré la diminution du temps de diastole (Gledhill *et al.*, 1994; Di Bello *et al.*, 1996). Nos résultats issus des études 2 et 3 confirment les adaptations morphologiques et fonctionnelles classiquement retrouvées dans le "cœur d'athlète" et permettent d'aller plus loin dans l'analyse des mécanismes mécaniques associés à cette amélioration de la fonction diastolique à l'effort chez des sportifs entraînés en endurance.

2.2.1 Rôle de la torsion – détorsion dans l'amélioration de la fonction diastolique à l'effort chez le "cœur d'athlète"

Les études 2 et 3 ont permis de préciser la mécanique ventriculaire gauche au repos ainsi que son adaptation à l'effort chez des sujets entraînés. Au repos, nos résultats ont mis en évidence une diminution des torsions ventriculaires gauche chez les cyclistes sans modification du pic de vitesse de détorsion. Ce mécanisme d'adaptation pourrait être lié à une

diminution de la contractilité globale du VG concomitante à la bradycardie et expliqué par une modification de la balance sympathique – parasympathique avec l’entraînement aérobie (Aubert *et al.*, 2003). Par ailleurs, ce résultat pourrait aussi être expliqué par une augmentation de la contractilité des fibres endocardiques avec l’entraînement. En effet, le mouvement de torsion résulte de la balance entre les forces de contraction opposées au niveau endocardique et épicaudique (Thomas & Popovic, 2006). Étant donné que le moment de force de l’épicarde est supérieur à celui de l’endocarde, le mouvement de torsion est principalement influencé par l’épicarde. A l’inverse des résultats obtenus chez nos sportifs, certaines études rapportent des augmentations des torsions ventriculaires chez des patients ayant des altérations contractiles au niveau endocardique tels que les sténoses aortiques (Van Der Toorn *et al.*, 2002), les infarctus de zones endocardiques (Maruo *et al.*, 2007) ou encore au cours du processus de vieillissement (Lumens *et al.*, 2006; Takeuchi *et al.*, 2006). De manière intéressante, des études menées chez l’animal sur cardiomyocytes isolés rapportent des améliorations supérieures des propriétés contractiles des zones endocardiques par rapport aux zones épicaudiques suite à un entraînement aérobie (Diffie & Nagle, 2003; Cazorla *et al.*, 2005), ce qui pourrait en partie expliquer la baisse de torsion ventriculaire gauche de repos par l’entraînement aérobie.

A l’effort, nous retrouvons, malgré une torsion et un pic de vitesse de détorsion identique, une augmentation de la vitesse de détorsion pendant la phase de RIV (% et vitesse moyenne de détorsion pendant la RIV) traduisant une détorsion plus précoce chez le sportif. Ces résultats peuvent être expliqués par des améliorations de relaxation et/ou du retour élastique (Wang *et al.*, 2007b). Le retour élastique est principalement lié aux propriétés de la titine (Helmes *et al.*, 2003). Cette protéine géante existe sous deux isoformes différents, un isoforme raide, N2B, qui engendre plus de restitution de force qu’un isoforme plus grand et

plus souple, N2BA (Granzier *et al.*, 2005). Nagueh *et al.* (2004) ont montré qu'une diminution du rapport N2BA/N2B avait un effet positif sur le retour élastique. Cependant, aucune donnée n'est disponible à ce jour concernant les effets de l'entraînement aérobic sur ces isoformes de titine. Toutefois, une modification du rapport N2BA/N2B chez les sportifs pourrait être à l'origine d'une amélioration du retour élastique. Par ailleurs, (Wisloff *et al.*, 2001) ont mis en avant des améliorations du repompage du calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique sur cardiomyocytes isolés chez des rats entraînés suggérant donc une amélioration de la relaxation par l'entraînement aérobic. En condition d'exercice, ces améliorations favorables pourraient être à l'origine d'une amélioration du mouvement de détorsion et donc de fonction diastolique associée. Toutefois, les mécanismes responsables de cette amélioration du repompage du calcium par l'entraînement aérobic ne sont pas connus à ce jour et peuvent représenter des perspectives futures dans l'étude des mécanismes responsables de l'amélioration de la fonction diastolique par l'entraînement aérobic.

2.2.2 L'intérêt d'une évaluation régionalisée du VG du "cœur d'athlète"

L'évaluation régionale des déformations myocardiques ventriculaires gauche permet de déceler des modifications fonctionnelles très fines. Au repos, nous avons mis en avant une diminution des déformations radiales à l'apex chez les cyclistes élités qui pourrait être expliquée par une diminution de la contractilité globale du VG lié à la modification de la balance sympathique – parasympathique. De plus, à partir de l'étude des rotations au niveau des régions endocardiques et épicaudiques, nous avons mis en évidence une diminution du gradient de rotation entre l'endocarde et l'épicarde témoignant de moindres contraintes de

cisaillement circonférentielles-radiales. A l'effort, nous avons mis en évidence des rotations basales et apicales différentes entre les sujets sédentaires et les sportifs. En effet, les sportifs possèdent des rotations apicales supérieures et des rotations basales inférieures quelle que soit l'intensité d'effort. Or, Notomi *et al.* (2006) ont mis en évidence le rôle clé des rotations apicales à l'effort. En effet, ils ont montré que la création du gradient de PIV, facteur clé du remplissage ventriculaire gauche, dépendait principalement des vitesses de rotations apicales durant la diastole. Par conséquent, cette adaptation régionale pourrait être un des mécanismes explicatif de l'amélioration du remplissage ventriculaire gauche à l'effort de "cœur d'athlète".

2.3 L'implication de la mécanique ventriculaire gauche dans la dysfonction cardiaque observée après des courses de longues durées

2.3.1 L'importance du couplage systole – diastole dans la EICF

La fatigue cardiaque induite par l'exercice ("Exercise-induced cardiaque fatigue", EICF) se caractérise par des altérations de fonction diastolique globale quel que soit le temps de course et des altérations de fonction systolique uniquement après des exercices de longue durée du type triathlon distance "Ironman" (George *et al.*, 2005; Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Neilan *et al.*, 2006a; La Gerche *et al.*, 2008; Leetmaa *et al.*, 2008).

Au cours de l'étude 4, nous avons réalisé des échocardiographies de repos incluant une évaluation fonctionnelle par STE chez 23 triathlètes avant et après un triathlon distance "Ironman" d'une durée moyenne de 14 heures et 8 minutes. Nos résultats montrent des diminutions de fonction systolique et diastolique globales en accord avec la littérature suite à

ce genre d'épreuve (George *et al.*, 2005; Whyte *et al.*, 2005; Middleton *et al.*, 2006; Neilan *et al.*, 2006a; La Gerche *et al.*, 2008; Leetmaa *et al.*, 2008). Ces dysfonctions étaient associées à des altérations de vitesses de déplacement systoliques et diastoliques suggérant des diminutions de contractilité et relaxation myocardique. L'analyse de la mécanique ventriculaire gauche a permis d'observer une diminution de l'ensemble des déformations myocardiques (circonférentielles, radiales et longitudinales) et de la torsion ventriculaire gauche entraînant, de part le couplage systole – diastole, une diminution du pic de vitesse de détorsion (*Figure 35*). De manière intéressante, nous avons mis en évidence un décalage dans le temps de la torsion ventriculaire gauche post-exercice engendrant, durant la diastole, un décalage du pic de vitesse de détorsion (*Figure 35*). Alors que le pic de vitesse de détorsion était atteint avant la course à $126 \pm 15\%$, il était décalé, après la course, à $158 \pm 21\%$. La diminution et le décalage dans le temps du pic de détorsion sont aussi retrouvés au cours du processus de vieillissement (Takeuchi *et al.*, 2006), chez des patients ayant des cardiopathies hypertrophiques (Burns *et al.*, 2008b; van Dalen *et al.*, 2009) ou de l'hypertension (Burns *et al.*, 2008b) et sont associés à des altérations de la fonction diastolique. En effet, une diminution du pic de vitesse de détorsion traduit une diminution de relaxation (Wang *et al.*, 2007b) et un décalage dans le temps de celui-ci après la phase de RIV provoque une diminution de l'effet succion (Notomi *et al.*, 2008). Ces mécanismes sont certainement en partie responsables de l'altération du remplissage ventriculaire gauche observés après la course. Ces résultats confirment un peu plus les atteintes myocardiques liées à des exercices intenses et de longue durée.

Les troubles de contractilité peuvent expliquer la diminution de l'ensemble des déformations myocardiques. Ces altérations de contractilité sont aussi retrouvées sur modèle animal évaluées par cœur isolé perfusé (Wonders *et al.*, 2007). Les mécanismes explicatifs de

ce phénomène pourraient être liés en partie à une altération du couplage excitation – contraction et plus particulièrement à des troubles de l’homéostasie calcique comme cela a déjà été mis en avant sur muscle squelettique (Bellinger *et al.*, 2008) et/ou à une désensibilisation β -adrénergique (Hart *et al.*, 2006). Ces diminutions de déformations au moment de la systole engendrent, de part le couplage systole – diastole, une diminution du pic de vitesse de détorsion. Cette diminution peut être expliquée par une altération de la relaxation après un exercice épuisant de longue durée et/ou une diminution du retour élastique. Wonders *et al.* (2007) ont mis en avant des diminutions des dérivées minimales de PIV après un exercice épuisant chez le rat allant dans le sens d’une diminution de la relaxation. Par ailleurs, la diminution du retour élastique pourrait être expliquée par des forces emmagasinées durant la systole et/ou par une diminution de la restitution de force par la titine. Toutefois, aucune étude à ce jour ne s’est intéressée aux effets de l’exercice de longue durée sur les propriétés de la titine suite à un exercice épuisant. Outre la diminution du pic de vitesse de détorsion, son décalage dans le temps possède des répercussions fonctionnelles importantes. Ce décalage temporel pourrait être expliquée par une modification de conduction électrique. Ce temps de conduction supérieur pourrait être lié à un désordre fonctionnel au niveau cellulaire du à la phosphorylation de protéines permettant la jonction électrique entre les cardiomyocytes, les connexines (cx43), ce qui reste toutefois à démontrer à partir d’un modèle expérimental.

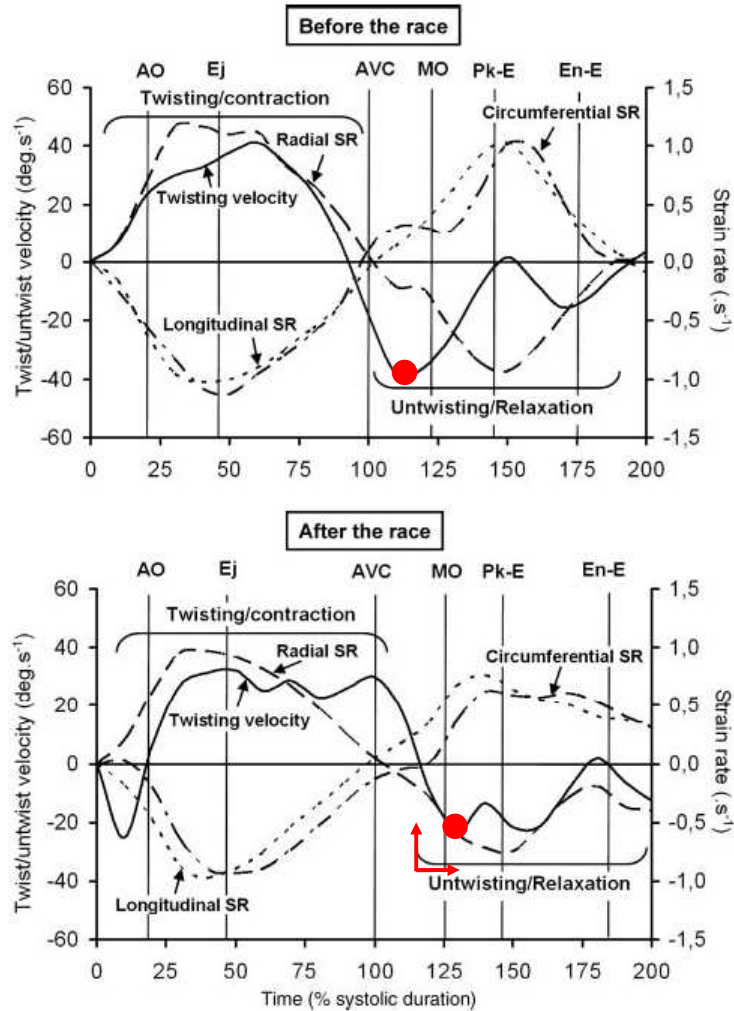


Figure 35 : Cinétiques des vitesses de déformations longitudinales, circonférentielles et radiales et des vitesses de torsions avant (en haut) et après (en bas) le triathlon distance "Ironman" d'Embrun. Le pic de vitesse détorsion est diminué et décalé dans le temps après la course. AO_ouverture des valves aortiques, Ej_pic d'éjection, AVC_fermeture des valves aortiques, MO_ouverture des valves mitrales, Pk E_pic de remplissage passif, En E_fin du remplissage passif. D'après l'étude 4.

2.3.2 L'intérêt d'une évaluation régionalisée du VG dans la EICF

Même si la EICF est caractérisée par une altération de l'ensemble des déformations myocardiques, il est intéressant de noter que les diminutions de déformations sont plus prononcées à l'apex qu'à la base. Or, de façon intéressante, Akagawa *et al.* (2007) ont mis en avant que les déformations radiales apicales possédaient une plus grande réponse lors de stress à la dobutamine, témoignant de leur réserve contractile. Par conséquent, nous pouvons penser que durant l'exercice, les régions apicales sont plus sollicitées que les régions basales entraînant une plus grande fatigue post-exercice.

3. Limites méthodologiques

La première limite qui découle de ce travail est l'intensité d'effort modéré utilisée au cours des tests d'effort (120 à 130 bpm). En effet, de part la fréquence d'acquisition limitée à 80 Hz mais aussi la nécessité de disposer d'une bonne qualité d'imagerie pour le suivi, l'utilisation du STE à l'effort est difficile au delà de 120 à 130 bpm. Cette limite ne nous a donc pas permis d'évaluer les adaptations mécaniques du "cœur d'athlète" pour des hautes intensités. Or, nous pouvons suspecter, chez les sujets très entraînés en endurance, des adaptations spécifiques pour des intensités proches de l'exercice maximal.

Une autre limite inhérente à la fréquence d'acquisition limitée du STE à l'effort est l'analyse des déformations myocardiques durant la phase de RIV. En effet, l'évaluation des déformations durant la RIV est possible au repos (Wang *et al.*, 2007a) mais est très difficile en condition d'exercice. En effet, avec l'augmentation de la FC et la diminution du temps de

RIV, la fréquence d'acquisition limitée du STE (80 Hz) ne nous permet pas de bénéficier de suffisamment d'informations durant cette période clé.

Au cours des évaluations par STE en condition d'exercice, nous n'avons pas pu analyser les déformations radiales au niveau basal. La mauvaise qualité du suivi au niveau basal à l'effort peut être liée à l'accentuation de l'excursion de l'anneau mitral de part l'augmentation des déformations longitudinales. Cette limite méthodologique met en avant la limite de l'évaluation bidimensionnelle des déformations myocardiques.

Dans l'étude 2, nous avons évalué les contraintes de cisaillement circonférentielles-radiales à partir de la différence de rotation entre les régions épocardiques et endocardiques, méthodologie reprise de Hui *et al.* (2007). Toutefois, cette méthodologie spécifique utilisée au repos n'a pu être appliquée à l'effort, le suivi étant trop aléatoire sur une région d'intérêt étroite. Une mise à jour récente du logiciel de retraitement Echopac permet de bénéficier d'un mode dédié à l'évaluation des rotations épocardiques et endocardiques, rendant possible l'application de cette méthodologie à l'effort.

D'un point de vue méthodologique, dans l'ensemble de nos publications nous n'avons pas évalué le gradient de PIV. Le gradient de PIV représente le lien entre la détorsion et le remplissage ventriculaire (Notomi *et al.*, 2008; Esch *et al.*, 2009). Son calcul repose sur une analyse spécifique d'une évaluation des vitesses de propagation du flux enregistrées en mode TM couleur à partir d'une coupe apicale quatre cavités. Cette méthode d'analyse n'a, à ce jour, pas encore été développée au sein de notre laboratoire mais pourrait permettre à terme de faire un lien plus étroit, au repos comme à l'effort, entre la mécanique et la fonction ventriculaire gauche.

PERSPECTIVES

De l'ensemble de ce travail de thèse découle des perspectives à court terme mais aussi à plus long terme afin d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes d'adaptation du "cœur d'athlète" et de la EICF.

1. Perspectives à court terme

L'ensemble de ce travail de doctorat s'est inscrit dans un PHRC inter-régional intitulé "évolution de la dysfonction diastolique au cours de l'exercice chez le patient diabétique de type 2". Ce projet comporte cinq groupes expérimentaux (n = 20 pour chaque groupe) : un groupe de sujets diabétiques de type 2, deux groupes de sujets témoins (20 – 30 ans et 55 – 65 ans) et deux groupes de sujets sportifs (20 – 30 ans et 55 – 65 ans). Dans un futur proche, nous allons donc compléter les populations d'études puis traiter et interpréter les données. Un des objectifs sera d'évaluer les adaptations mécaniques ventriculaires gauche associées aux dysfonctions potentielles observables chez les diabétiques de type 2. Par ailleurs, l'étendue en âge des groupes témoins et sportifs va nous permettre d'évaluer l'interaction entre les effets du vieillissement et les effets bénéfiques de l'entraînement aérobie sur la fonction ventriculaire gauche au repos et à l'effort. En marge de l'inclusion de ces groupes, les données régionales (segmentaires) mais aussi les données enregistrées lors de la récupération post-effort compléteront les analyses.

2. Perspectives à long terme

2.1 Perspectives cliniques

La méthodologie de traitement des données issues du STE développée au cours de ce travail de doctorat nous permet d'utiliser plus simplement cet outil au repos et en condition d'exercice. Une continuité du PHRC sera d'étendre les populations à des patients hypertendus et des sportifs entraînés en force (avec et sans prise de produits anabolisants) afin de différencier différents types d'hypertrophies cardiaques. La normalisation de l'ensemble des paramètres issus du STE nous permet notamment de bénéficier d'informations précises sur les délais d'atteinte des pics de vitesses en s'affranchissant des différences de FC et de fréquence d'acquisition des sondes. Cet outil pourrait notamment être également très intéressant dans l'étude de l'asynchronisme ventriculaire.

L'évaluation de la fonction cardiaque en condition de stress physiologique lié à l'exercice aigu est une méthode intéressante afin de déceler des dysfonctions précoces absentes en condition de repos. Toutefois, quelques limites méthodologiques inhérentes au STE telles que la fréquence d'acquisition limitée et l'évaluation des déformations en deux dimensions et non en trois dimensions restent à résoudre. En effet, l'utilisation du STE en condition d'exercice aigu est possible, à ce jour, uniquement jusqu'à 120 à 130 bpm. Une augmentation des fréquences d'échantillonnages nous permettrait de bénéficier de plus d'informations durant le cycle cardiaque pour des intensités sous maximales et de réaliser des évaluations à des intensités d'effort plus élevées. Par ailleurs, l'ensemble des déformations sont évaluées à partir de coupes parasternales petit axe aux niveaux apical et basal et d'une

coupe apicale quatre cavités. De nouvelles avancées technologiques vont nous permettre d'évaluer l'ensemble des déformations myocardiques à partir d'une seule acquisition grâce au STE en trois dimensions (STE-3D). Toutefois, cette méthode est limitée par une fréquence d'acquisition faible, rendant impossible son utilisation en condition d'exercice.

Au plan physiologique, afin d'aller plus loin dans la compréhension du "cœur d'athlète" en condition de repos, des évaluations par IRM cardiaque pourraient être intéressantes dans le but d'appréhender les répercussions de l'hypertrophie harmonieuse du sportif sur la mécanique ventriculaire gauche en évaluant l'ensemble des déformations et contraintes de cisaillement myocardiques. A ce jour, la EICF a été évaluée uniquement en condition de repos après un exercice de type épuisant. Or, nous avons vu précédemment que l'exercice aigu permettrait de déceler des altérations précoces absentes au repos. L'évaluation de la EICF en condition d'exercice par STE permettrait d'une part, de bénéficier d'informations sur les effets de la EICF en condition d'exercice et d'autre part, de déceler des dysfonctions post-exercice épuisant subtiles qui n'apparaîtraient pas en condition de repos.

2.2 Perspectives expérimentales

Au vue de l'ensemble de ce travail de doctorat, il apparaît clairement que le mouvement de détorsion représente un facteur clé dans la fonction ventriculaire gauche. Cette détorsion, véritable lien entre la systole et la diastole, est liée non seulement à la relaxation des fibres myocardiques mais aussi à la restitution des forces élastiques emmagasinées durant la systole dans les composantes élastiques du myocarde et plus particulièrement la titine. Les perspectives expérimentales, sur modèle animal, découlant de ce travail peuvent donc s'intéresser à l'étude des facteurs sous jacents à la détorsion tels que les propriétés de

relaxation du myocarde et de restitution de forces élastiques par la titine au niveau du "cœur d'athlète" et de la EICF. Les propriétés de relaxation pourrait être évaluées sur cardiomyocyte isolé à partir de l'étude des transitoires calciques et notamment des propriétés de repompage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique par les pompes ATPase (SERCA). Les propriétés d'élasticité de la titine pourraient être évaluées à partir du dosage par western blot des différents isoformes de titine (N2B et N2BA) et de la modification du rapport N2BA/N2B. Enfin, le décalage dans le temps des vitesses de détorsion lié à la EICF pourrait être évalué, notamment, par le dosage par western blot des conexines, protéines régulatrices de la conduction électrique dont le fonctionnement peut être altéré en situation de stress.

BIBLIOGRAPHIE

- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA & Slordahl SA. (2006). Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* **47**, 789-793.
- Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW & Ingels NB, Jr. (2004). Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**, H640-647.
- Aubert AE, Seps B & Beckers F. (2003). Heart rate variability in athletes. *Sports Med* **33**, 889-919.
- Baldi JC, McFarlane K, Oxenham HC, Whalley GA, Walsh HJ & Doughty RN. (2003). Left ventricular diastolic filling and systolic function of young and older trained and untrained men. *J Appl Physiol* **95**, 2570-2575.
- Bellinger AM, Mongillo M & Marks AR. (2008). Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J Clin Invest* **118**, 445-453.
- Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, Comai K, Fuller DL & Sutton MS. (1992). Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* **70**, 508-515.
- Bougault V, Nottin S, Doucende G & Obert P. (2008). Tissue Doppler imaging reproducibility during exercise. *Int J Sports Med* **29**, 395-400.
- Brandao MU, Wajngarten M, Rondon E, Giorgi MC, Hironaka F & Negrao CE. (1993). Left ventricular function during dynamic exercise in untrained and moderately trained subjects. *J Appl Physiol* **75**, 1989-1995.
- Burns AT, La Gerche A, MacIsaac AI & Prior DL. (2008a). Augmentation of left ventricular torsion with exercise is attenuated with age. *J Am Soc Echocardiogr* **21**, 315-320.
- Burns AT, La Gerche A, Prior DL & MacIsaac AI. (2008b). Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* **29**, 825; author reply 825-826.
- Caso P, D'Andrea A, Galderisi M, Liccardo B, Severino S, De Simone L, Izzo A, D'Andrea L & Mininni N. (2000). Pulsed Doppler tissue imaging in endurance athletes: relation between left ventricular preload and myocardial regional diastolic function. *Am J Cardiol* **85**, 1131-1136.
- Cazorla O, Szilagyi S, Le Guennec JY, Vassort G & Lacampagne A. (2005). Transmural stretch-dependent regulation of contractile properties in rat heart and its alteration after myocardial infarction. *Faseb J* **19**, 88-90.

- Chung CS & Kovacs SJ. (2006). Consequences of increasing heart rate on deceleration time, the velocity-time integral, and E/A. *Am J Cardiol* **97**, 130-136.
- Claessens PJ, Claessens CW, Claessens MM, Claessens MC & Claessens JE. (2001). Supernormal left ventricular diastolic function in triathletes. *Tex Heart Inst J* **28**, 102-110.
- Colan SD, Sanders SP & Borow KM. (1987). Physiologic hypertrophy: effects on left ventricular systolic mechanics in athletes. *J Am Coll Cardiol* **9**, 776-783.
- Crawford MH, Petru MA & Rabinowitz C. (1985). Effect of isotonic exercise training on left ventricular volume during upright exercise. *Circulation* **72**, 1237-1243.
- D'Andrea A, Caso P, Galderisi M, Di Maggio D, Cicala S, D'Andrea L, Mininni N & Calabro R. (2001). Assessment of myocardial response to physical exercise in endurance competitive athletes by pulsed doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* **87**, 1226-1230; A1228.
- D'Andrea A, Limongelli G, Caso P, Sarubbi B, Della Pietra A, Brancaccio P, Cice G, Scherillo M, Limongelli F & Calabro R. (2002). Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart. *Int J Cardiol* **86**, 177-184.
- Dalmas S, Wanigasekera VA, Marsch SC, Ryder WA, Wong LS & Foex P. (1995). The influence of preload on post-systolic shortening in ischaemic myocardium. *Eur J Anaesthesiol* **12**, 127-133.
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I & Reichek N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* **57**, 450-458.
- Di Bello V, Santoro G, Talarico L, Di Muro C, Caputo MT, Giorgi D, Bertini A, Bianchi M & Giusti C. (1996). Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men. *Med Sci Sports Exerc* **28**, 190-196.
- Diffie GM & Nagle DF. (2003). Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. *J Appl Physiol* **95**, 35-42.
- Dincer I, Kumbasar D, Nergisoglu G, Atmaca Y, Kutlay S, Akyurek O, Sayin T, Erol C & Oral D. (2002). Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler tissue imaging: effects of preload and place of measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* **18**, 155-160.
- Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL & Shapiro EP. (2001). MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **281**, H2002-2009.
- Ekblom B, Astrand PO, Saltin B, Stenberg J & Wallstrom B. (1968). Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol* **24**, 518-528.

- Esch BT, Scott JM, Warburton DE, Thompson R, Taylor D, Baron JC, Paterson I & Haykowsky MJ. (2009). Left ventricular torsion and untwisting during exercise in heart transplant recipients. *J Physiol* **587**, 2375-2386.
- Fagard RH. (1996). Athlete's heart: a meta-analysis of the echocardiographic experience. *Int J Sports Med* **17 Suppl 3**, S140-144.
- Finkelhor RS, Hanak LJ & Bahler RC. (1986). Left ventricular filling in endurance-trained subjects. *J Am Coll Cardiol* **8**, 289-293.
- Fleg JL, Schulman SP, O'Connor FC, Gerstenblith G, Becker LC, Fortney S, Goldberg AP & Lakatta EG. (1994). Cardiovascular responses to exhaustive upright cycle exercise in highly trained older men. *J Appl Physiol* **77**, 1500-1506.
- George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Dugdill L, Edwards B & Gaze D. (2005). Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol* **569**, 305-313.
- George K, Whyte G, Stephenson C, Shave R, Dawson E, Edwards B, Gaze D & Collinson P. (2004). Postexercise left ventricular function and cTnT in recreational marathon runners. *Med Sci Sports Exerc* **36**, 1709-1715.
- Gibbons Kroeker CA, Tyberg JV & Beyar R. (1995). Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. An experimental study in anesthetized dogs. *Circulation* **92**, 130-141.
- Gledhill N, Cox D & Jamnik R. (1994). Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* **26**, 1116-1121.
- Gotte MJ, Germans T, Russel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC & van Veldhuisen DJ. (2006). Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* **48**, 2002-2011.
- Granzier H, Wu Y, Siegfried L & LeWinter M. (2005). Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev* **10**, 211-223.
- Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE & Anderson RH. (1981). Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* **45**, 248-263.
- Ha JW, Lulic F, Bailey KR, Pellikka PA, Seward JB, Tajik AJ & Oh JK. (2003). Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol* **91**, 114-115.
- Hart E, Dawson E, Rasmussen P, George K, Secher NH, Whyte G & Shave R. (2006). Beta-adrenergic receptor desensitization in man: insight into post-exercise attenuation of cardiac function. *J Physiol* **577**, 717-725.

- Hashimoto I, Bhat AH, Li X, Jones M, Davies CH, Swanson JC, Schindera ST & Sahn DJ. (2004). Tissue Doppler-derived myocardial acceleration for evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* **44**, 1459-1466.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H & Smiseth OA. (2005). New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* **112**, 3149-3156.
- Helmes M, Lim CC, Liao R, Bharti A, Cui L & Sawyer DB. (2003). Titin determines the Frank-Starling relation in early diastole. *J Gen Physiol* **121**, 97-110.
- Henson RE, Song SK, Pastorek JS, Ackerman JJ & Lorenz CH. (2000). Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **278**, H1117-1123.
- Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE & Cobb FR. (1986). Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* **58**, 281-291.
- Ingels NB, Jr., Hansen DE, Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL & Miller DC. (1989). Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* **64**, 915-927.
- Keul J, Dickhuth HH, Simon G & Lehmann M. (1981). Effect of static and dynamic exercise on heart volume, contractility, and left ventricular dimensions. *Circ Res* **48**, I162-170.
- Kim WJ, Lee BH, Kim YJ, Kang JH, Jung YJ, Song JM, Kang DH & Song JK. (2009). Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility. *Circ Cardiovasc Imaging* **2**, 123-131.
- La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI & Prior DL. (2008). Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart* **94**, 860-866.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS & Stewart WJ. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* **18**, 1440-1463.
- Lee C. (1993). The definition and assessment of physical activity in cardiovascular risk reduction research. *Aust J Public Health* **17**, 190-194.
- Leetmaa TH, Dam A, Glinborg D & Markenvarud JD. (2008). Myocardial response to a triathlon in male athletes evaluated by Doppler tissue imaging and biochemical parameters. *Scand J Med Sci Sports* **18**, 698-705.

- Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS & Stratton JR. (1993). Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* **88**, 116-126.
- Lumens J, Delhaas T, Arts T, Cowan BR & Young AA. (2006). Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **291**, H1573-1579.
- Maron BJ. (1993). Sudden death in young athletes. Lessons from the Hank Gathers affair. *N Engl J Med* **329**, 55-57.
- Maron BJ. (2000). Ventricular arrhythmias, sudden death, and prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* **2**, 522-528.
- Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K & Miyatake K. (2007). Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **292**, H921-927.
- Matsuda M, Sugishita Y, Koseki S, Ito I, Akatsuka T & Takamatsu K. (1983). Effect of exercise on left ventricular diastolic filling in athletes and nonathletes. *J Appl Physiol* **55**, 323-328.
- Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E & Atkinson G. (2006). Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* **38**, 681-687.
- Morgenstern S. (1974). The Robert L. Levy collection of William Harvey and the cardiac classics. *Acad Bookman* **27**, 3-14.
- Nagueh SF, Kopelen HA & Quinones MA. (1996). Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* **94**, 2138-2145.
- Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Kokumai M, Otani S & Lang RM. (2006). Effect of aging on twist-displacement loop by 2-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **19**, 880-885.
- Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH & Wood MJ. (2006a). Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* **114**, 2325-2333.
- Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, Picard MH & Wood MJ. (2006b). Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J* **27**, 1079-1084.
- Nesser HJ & Winter S. (2009). Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography* **26**, 324-336.

- Nikolic S, Yellin EL, Tamura K, Vetter H, Tamura T, Meisner JS & Frater RW. (1988). Passive properties of canine left ventricle: diastolic stiffness and restoring forces. *Circ Res* **62**, 1210-1222.
- Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Orszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL & Thomas JD. (2006a). Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* **113**, 2524-2533.
- Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Orszak SJ, Shiota T, Greenberg NL & Thomas JD. (2008). Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **294**, H505-513.
- Notomi Y, Setser RM, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Popovic ZB, Yamada H, Greenberg NL, White RD & Thomas JD. (2005). Assessment of left ventricular torsional deformation by Doppler tissue imaging: validation study with tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* **111**, 1141-1147.
- Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, Orszak SJ, Deserranno DG, Freed AD, Greenberg NL, Younoszai A & Thomas JD. (2006b). Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation* **113**, 2534-2541.
- Nottin S, Nguyen LD, Terbah M & Obert P. (2004). Long-term endurance training does not prevent the age-related decrease in left ventricular relaxation properties. *Acta Physiol Scand* **181**, 209-215.
- Nottin S, Vinet A, Stecken F, Nguyen LD, Ounissi F, Lecoq AM & Obert P. (2002). Central and peripheral cardiovascular adaptations during a maximal cycle exercise in boys and men. *Med Sci Sports Exerc* **34**, 456-463.
- Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL & Hsieh CC. (1986). Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* **314**, 605-613.
- Palka P, Lange A & Nihoyannopoulos P. (1999). The effect of long-term training on age-related left ventricular changes by Doppler myocardial velocity gradient. *Am J Cardiol* **84**, 1061-1067.
- Pelliccia A, Di Paolo FM & Maron BJ. (2002). The athlete's heart: remodeling, electrocardiogram and preparticipation screening. *Cardiol Rev* **10**, 85-90.
- Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A & van der Wall EE. (2000). The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* **101**, 336-344.
- Poh KK, Ton-Nu TT, Neilan TG, Tournoux FB, Picard MH & Wood MJ. (2008). Myocardial adaptation and efficiency in response to intensive physical training in elite speedskaters. *Int J Cardiol* **126**, 346-351.

- Quintana M, Saha SK, Rohani M, Del Furia F, Bjernby J, Lind B & Brodin LA. (2004). Assessment of the longitudinal and circumferential left ventricular function at rest and during exercise in healthy elderly individuals by tissue-Doppler echocardiography: relationship with heart rate. *Clin Sci (Lond)* **106**, 451-457.
- Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL & Shapiro EP. (1992). Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* **85**, 1572-1581.
- Rivera AM, Pels AE, 3rd, Sady SP, Sady MA, Cullinane EM & Thompson PD. (1989). Physiological factors associated with the lower maximal oxygen consumption of master runners. *J Appl Physiol* **66**, 949-954.
- Rosen BD, Gerber BL, Edvardsen T, Castillo E, Amado LC, Nasir K, Kraitchman DL, Osman NF, Bluemke DA & Lima JA. (2004). Late systolic onset of regional LV relaxation demonstrated in three-dimensional space by MRI tissue tagging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **287**, H1740-1746.
- Rothe CF. (1986). Physiology of venous return. An unappreciated boost to the heart. *Arch Intern Med* **146**, 977-982.
- Rowell T. (1993). Planning a successful process improvement effort. *J Ahima* **64**, 36-37.
- Rowland T. (2009). Endurance athletes' stroke volume response to progressive exercise: a critical review. *Sports Med* **39**, 687-695.
- Ruan Q & Nagueh SF. (2006). Usefulness of isovolumic and systolic ejection signals by tissue Doppler for the assessment of left ventricular systolic function in ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **97**, 872-875.
- Sadaniantz A, Yurgalevitch S, Zmuda JM & Thompson PD. (1996). One year of exercise training does not alter resting left ventricular systolic or diastolic function. *Med Sci Sports Exerc* **28**, 1345-1350.
- Schairer JR, Keteyian S, Henry JW & Stein PD. (1993). Left ventricular wall tension and stress during exercise in athletes and sedentary men. *Am J Cardiol* **71**, 1095-1098.
- Scher AM. (1995). Studies of the electrical activity of the ventricles and the origin of the QRS complex. *Acta Cardiol* **50**, 429-465.
- Schmidt-Trucksass A, Schmid A, Haussler C, Huber G, Huonker M & Keul J. (2001). Left ventricular wall motion during diastolic filling in endurance-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* **33**, 189-195.
- Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB & Belohlavek M. (2006a). Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* **47**, 163-172.

- Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A & Khandheria BK. (2006b). Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* **48**, 1988-2001.
- Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D & Thompson PD. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* **56**, 169-176.
- Stoylen A, Wisloff U & Slordahl S. (2003). Left ventricular mechanics during exercise: a Doppler and tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr* **4**, 286-291.
- Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS & Abrass IB. (1994). Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* **89**, 1648-1655.
- Streeter DD, Jr., Spotnitz HM, Patel DP, Ross J, Jr. & Sonnenblick EH. (1969). Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res* **24**, 339-347.
- Stuber M, Scheidegger MB, Fischer SE, Nagel E, Steinemann F, Hess OM & Boesiger P. (1999). Alterations in the local myocardial motion pattern in patients suffering from pressure overload due to aortic stenosis. *Circulation* **100**, 361-368.
- Sundstedt M, Hedberg P, Jonason T, Ringqvist I, Brodin LA & Henriksen E. (2004). Left ventricular volumes during exercise in endurance athletes assessed by contrast echocardiography. *Acta Physiol Scand* **182**, 45-51.
- Taber LA, Yang M & Podszus WW. (1996). Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech* **29**, 745-752.
- Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, Nishikage T, Otani S & Lang RM. (2006). Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **19**, 1077-1084.
- Thomas JD & Popovic ZB. (2006). Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol* **48**, 2012-2025.
- Triposkiadis F, Ghiokas S, Skoularigis I, Kotsakis A, Giannakoulis I & Thanopoulos V. (2002). Cardiac adaptation to intensive training in prepubertal swimmers. *Eur J Clin Invest* **32**, 16-23.
- Tumuklu MM, Etikan I & Cinar CS. (2008). Left ventricular function in professional football players evaluated by tissue Doppler imaging and strain imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* **24**, 25-35.
- van Dalen BM, Kauer F, Soliman OI, Vletter WB, Michels M, ten Cate FJ & Geleijnse ML. (2009). Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **95**, 657-661.

- Van Der Toorn A, Barenbrug P, Snoep G, Van Der Veen FH, Delhaas T, Prinzen FW, Maessen J & Arts T. (2002). Transmural gradients of cardiac myofiber shortening in aortic valve stenosis patients using MRI tagging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **283**, H1609-1615.
- Vella CA & Robergs RA. (2005). A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med* **39**, 190-195.
- Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR & Fraser AG. (2002). Left ventricular long-axis diastolic function is augmented in the hearts of endurance-trained compared with strength-trained athletes. *Clin Sci (Lond)* **103**, 249-257.
- Voigt JU & Flachskampf FA. (2004). Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* **93**, 249-258.
- Waldman LK, Nosan D, Villarreal F & Covell JW. (1988). Relation between transmural deformation and local myofiber direction in canine left ventricle. *Circ Res* **63**, 550-562.
- Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G & Nagueh SF. (2007a). Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* **115**, 1376-1383.
- Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G & Nagueh SF. (2007b). Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation* **116**, 2580-2586.
- Warburton DE, Haykowsky MJ, Quinney HA, Blackmore D, Teo KK & Humen DP. (2002). Myocardial response to incremental exercise in endurance-trained athletes: influence of heart rate, contractility and the Frank-Starling effect. *Exp Physiol* **87**, 613-622.
- Warburton DE, Haykowsky MJ, Quinney HA, Humen DP & Teo KK. (1999). Reliability and validity of measures of cardiac output during incremental to maximal aerobic exercise. Part II: Novel techniques and new advances. *Sports Med* **27**, 241-260.
- Wasserman K. (1987). Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* **76**, VI29-39.
- Whyte G, George K, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Edwards B, Gaze D, Oxborough D, Forster J & Simpson R. (2005). Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (Lond)* **108**, 73-80.
- Whyte GP, George K, Shave R, Middleton N & Nevill AM. (2008). Training induced changes in maximum heart rate. *Int J Sports Med* **29**, 129-133.
- Wisloff U, Loennechen JP, Falck G, Beisvag V, Currie S, Smith G & Ellingsen O. (2001). Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc Res* **50**, 495-508.
- Wonders KY, Hydock DS & Hayward R. (2007). Time-course of changes in cardiac function during recovery after acute exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* **32**, 1164-1169.

- Yan B, Hu Y, Ji H & Bao D. (2007). The effect of acute hypoxia on left ventricular function during exercise. *Eur J Appl Physiol* **100**, 261-265.
- Yip G, Abraham T, Belohlavek M & Khandheria BK. (2003). Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* **16**, 1334-1342.
- Zhou B, Conlee RK, Jensen R, Fellingham GW, George JD & Fisher AG. (2001). Stroke volume does not plateau during graded exercise in elite male distance runners. *Med Sci Sports Exerc* **33**, 1849-1854.
- Zwanenburg JJ, Gotte MJ, Kuijjer JP, Heethaar RM, van Rossum AC & Marcus JT. (2004). Timing of cardiac contraction in humans mapped by high-temporal-resolution MRI tagging: early onset and late peak of shortening in lateral wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**, H1872-1880.