



HAL
open science

Indices de la réponse au remplissage vasculaire chez les patients ventilés par pression positive

Karim Bendjelid

► **To cite this version:**

Karim Bendjelid. Indices de la réponse au remplissage vasculaire chez les patients ventilés par pression positive. Physiologie [q-bio.TO]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2008. Français. NNT : . tel-00363547

HAL Id: tel-00363547

<https://theses.hal.science/tel-00363547>

Submitted on 24 Feb 2009

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.



N° d'ordre 106-2008

Année 2008

THESE

Présentée

Devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Pour l'obtention

Du DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 07 août 2006)

Présentée et soutenue publiquement le 09 juillet 2008

Par le

Docteur BENDJELID Karim

**INDICES DE LA RÉPONSE AU REMPLISSAGE
VASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS VENTILÉS PAR
PRESSION POSITIVE**

Directeur de thèse : Pr. Vincent PIRIOU

JURY :

Mr le Pr. Michel Slama	PU-PH, Université d'Amiens	Rapporteur
Mr le Pr. Benoit Tavernier	PU-PH, Université de Lille	Rapporteur
Mr le Pr. Gérard Fournier	PU-PH, Université de Lyon	Examinateur
Mr le Pr. Vincent Piriou	PU-PH, Université de Lyon	Examinateur
Mr le Dr. Jacques-A Romand	CC, Université de Genève	Examinateur
Mr le Pr. Jean-Paul Viale	PU-PH, Université de Lyon	Président

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université

Vice-Président du Conseil Scientifique

Vice-Président du Conseil d'Administration

Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. COLLET

M. le Professeur J.F. MORNEX

M. le Professeur J. LIETO

M. le Professeur D. SIMON

M. G. GAY

SECTEUR SANTE

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec

UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche

UFR de Médecine Lyon-Nord

UFR de Médecine Lyon-Sud

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut Techniques de Réadaptation

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. COCHAT

Directeur : M. le Professeur X. MARTIN

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY

Directeur : M. O. ROBIN

Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Directeur : M. le Professeur MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

SECTEUR SCIENCES

Composantes

UFR de Physique

UFR de Biologie

UFR de Mécanique

UFR de Génie Electrique et des Procédés

UFR Sciences de la Terre

UFR de Mathématiques

UFR d'Informatique

UFR de Chimie Biochimie

UFR STAPS

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

IUT A

IUT B

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme. le Professeur S. FLECK

Directeur : M. le Professeur H. PINON

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur G. CLERC

Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE

Directeur : M. le Professeur M. CHAMARIE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. le Professeur R. BACON

Directeur : M. le Professeur J. LIETO

Directeur : M. le Professeur M. C. COULET

Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE

Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

REMERCIEMENTS

Ma reconnaissance toute particulière est destinée au Pr. Vincent Piriou, professeur en anesthésiologie à l'université de médecine Laennec de Lyon pour avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que son soutien à ma candidature au titre de Docteur en Science.

Je remercie vivement le Dr Jacques-André Romand, chargé de cours à l'université de médecine de Genève pour avoir accepté d'examiner cette thèse et pour son encouragement permanent à la réalisation de ces travaux.

Je remercie très sincèrement messieurs les Prs. Michel Slama et Benoit Tavernier pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'avoir acceptés d'examiner et de juger ce travail en qualité de rapporteurs au sein du jury de cette thèse. Qu'ils veuillent accepter ma profonde reconnaissance.

Je tiens aussi à remercier l'enthousiaste Pr. Jean-Paul Viale, professeur en anesthésiologie à la faculté de médecine Claude Bernard Lyon I, pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire INSERM ERI 22 Lyon (Pr. G Bricca, Université Claude Bernard Lyon I), pour ses explications et conseils permanents, et pour la critique de l'actuelle thèse.

Je suis aussi reconnaissant au Pr. Gérard Fournier, professeur en réanimation médicale à la faculté de médecine Lyon Sud d'avoir accepté d'examiner l'actuelle thèse.

Je tiens également à remercier le Pr. Denis Morel, Directeur du laboratoire d'investigation anesthésiologique de la faculté de médecine de Genève de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour ses conseils permanents.

Ma reconnaissance au Pr. Peter.M Suter pour l'opportunité qu'il m'a offerte d'incorporer le Service des Soins Intensifs Chirurgicaux en Mai 2000 et sa contribution à mes travaux scientifiques.

J'adresse mes remerciements au Dr. Claes Wiklund du Karoliniska University Hospital Stockholm, Suède, pour sa collaboration à certains travaux que nous avons entrepris ensemble.

Je tiens aussi à remercier mes collègues, les docteurs, Serge Duperret et Didier Jacques, respectivement anesthésiste-réanimateur et cardiologue-réanimateur aux hospices civils de Lyon pour leurs collaborations à certains travaux, leurs critiques constructives et la bonne ambiance qui a régné pendant les expérimentations réalisées au laboratoire INSERM ERI 22 Lyon.

Mes remerciements sincères au Pr. Jean-Louis Teboul, cardiologue et professeur en réanimation médicale à la faculté de médecine Paris Sud et au Dr. Marc Feissel, Cardiologue et réanimateur au CHR de Belfort pour leurs coopérations lors de certains travaux. Qu'ils soient assurés de mon amitié.

Je suis également reconnaissant à mes assistants de recherches, le Dr. Nicolas Schutz, et la Docteure Alice Coudray pour leurs disponibilités et leurs contributions à mes travaux au cours des années 2004 et 2005 respectivement.

Enfin, je voudrais aussi remercier tous les membres de ma famille et tous ceux qui m'ont entouré et soutenu sur le plan humain, tout au long de ce passionnant parcours scientifique.

SOMMAIRE

PRINCIPAUX TRAVAUX PUBLIES PAR L'AUTEUR	9
SYNTHESE	11
ABREVIATIONS	14
LISTE DES FIGURES	16
I. INTRODUCTION	18
II. PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION	20
A. Disposition d'ensemble du système circulatoire	21
B. Disposition des réseaux vasculaires	22
C. Perfusion des principaux territoires organiques	23
D. Les grandes lois de l'écoulement sanguin	26
E. Effet de la variation du diamètre des vaisseaux sur la résistance	27
F. Resistance d'organe	28
G. Artères et ondes artérielles	28
H. Détermination de la caractéristique pression –volume d'un élément vasculaire artériel	29
H.1 Caractéristiques pression-volume de l'aorte.	29
H.2 Effet de l'élasticité de l'aorte sur la macrocirculation	30
H.3 Onde de pression et de débit	31
J. Détermination de la caractéristique pression–volume d'un élément vasculaire veineux	36
J.1 Anatomie du réseau veineux	37
J.2 Caractéristique pression-volume du reseau veineux	38
J.3 Répartition des volumes sanguins au niveau veineux	43
J.4 Pression veineuse	44
J.5 Retour veineux et modèle de Guyton	45
J.6 Pression veineuse centrale et retour veineux (article 1)	53
J.7 Pression veineuse centrale et diamètre de la veine cave inferieure (article 2)	58

III.	HEMODYNAMIQUE APPLIQUEE AUX SOINS INTENSIFS	66
A.	Précharge et volume sanguin circulant	67
B.	Le retour veineux systémique	70
C.	Remplissage vasculaire hypertension abdominale et microcirculation	70
C.1	Perfusion intestinale chez les patients de soins intensifs	71
C.2	Réponse au remplissage et quantification de la microcirculation	72
IV.	HEMODYNAMIQUE DU PATIENT VENTILE PAR PRESSION POSITIVE	76
A.	INTRODUCTION	76
B.	Effets de la ventilation sur le cœur droit	78
B.1	Post-charge du ventricule droit	81
C.	Effets de la ventilation sur le cœur gauche	82
C.1	Le retour veineux pulmonaire	82
C.2	Post-charge du ventricule gauche	82
D.	Importance clinique de l'interaction cardio-pulmonaire sur le débit cardiaque systémique	83
E.	Effets de la ventilation mécanique sur les conditions de charge et les éjections ventriculaires	84
E.1	Réponse au remplissage vasculaire chez les patients de soins intensifs (article 3-4)	87
V.	MONITORAGE NON INVASIF DE LA REPONSE AU REMPLISSAGE VASCULAIRE AUX SOINS INTENSIFS.	103
A.	Mesure de la reponse au remplissage vasculaire au moyen de l'échocardiographie	103
A.1	Appréciation de la réponse au remplissage vasculaire par la mesure du ΔV_{peak}	105
A.2	Appréciation de la réponse au remplissage vasculaire par la mesure du ΔVTI_{AO}	107
A.3	Appréciation de la réponse au remplissage vasculaire par la mesure des variations respiratoires du diamètre de la veine cave.	109
B.	Mesure de la réponse au remplissage vasculaire au moyen du lever de jambe passif	112
C.	Mesure de la réponse au remplissage vasculaire au moyen de la plethysmographie de pouls	113
C.1	La photoplethysmographie (PPG)	113
C.2	Courbe de plethysmographie et macrocirculation	114
C.3	Courbe de plethysmographie et microcirculation	115
C.4	Courbe de plethysmographie et réponse au remplissage vasculaire	115

C.5	Courbe de plethysmographie et site de mesure	118
C.6	Limites de la méthode	119
C.7	Variation respiratoire de la plethysmographie pulsée et réponse au remplissage (article 5)	121
VI.	MONITORAGE DE LA REPONSE AU REMPLISSAGE VASCULAIRE AU MOYEN DES INTERVALLES DE TEMPS SYSTOLIQUES	129
A.	Les intervalles de temps systoliques	129
A.1	La période de prééjection (PEP)	129
A.2	Le temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET)	129
A.3	Le rapport PEP/LVET	130
B.	Les intervalles de temps systoliques en réanimation	130
B.1	Le temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET)	130
B.2	La période de prééjection (PEP)	131
B.3	Les intervalles de temps systoliques du ventricule droit	134
B.4	Variations respiratoires de la PEP et réponse au remplissage vasculaire (article 6 -7)	134
VII	LIMITES DES INDICES DYNAMIQUES	148
A.	Influence du V_T et FR sur le ΔPAS et le ΔPP chez le porc en SDRA. Etude animale.	148
A.1	Effet du lavage (groupes ventiles combinés)	152
A.2	Effets de l'hémorragie dans le groupe contrôle	152
A.3	Effets de l'hémorragie dans le groupe SDRA	153
A.4	Effet de la réduction du V_T (à FR conservée) dans le groupe contrôle pendant l'hémorragie.	155
A.5	Effet de la réduction du V_T (à FR conservée) dans le groupe SDRA pendant l'hémorragie	156
A.6	Effet de la réduction du V_T (à FR de 25/min) dans les deux groupes pendant l'hémorragie	156
A.7	Effet de la retransfusion dans les deux groupes	156
A.8	Discussion des résultats (article 8)	158
B.	Influence de la pression abdominale sur les indices dynamiques de remplissage vasculaire. Etude animale.	190
B.1	Matériel et méthodes	192
B.2	Discussion des résultats (article 9)	196
VIII	CONCLUSION GENERALE	224
	REFERENCES:	226

***« Tout ce qui est simple est faux, mais
tout ce qui ne l'est pas est inutilisable »***

Paul Valéry (1871-1945)

***“For every complex problem there is
a simple response which is wrong”***

PRINCIPAUX TRAVAUX PUBLIES PAR L'AUTEUR

Faisant l'objet de cette thèse

- **Bendjelid K.** Right Atrial Pressure: determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639-40. **IF : 4.008**
- **Bendjelid K,** Romand J-A, Walder B , Suter P.M, Fournier G. The correlation between measured inferior vena cava diameter and right atrial pressure depends on the echocardiographic method used in patients who are mechanically ventilated. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 944-9. / **IF : 1.524.**
- **Bendjelid K,** Romand J-A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 352-360. **IF : 2.97.**
- Coudray A, Romand J-A, Treggiari MM, **Bendjelid K.** Fluid responsiveness in spontaneous breathing patients. A review of indices used in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33: 2757-62. **IF: 5.077**
- Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, **Bendjelid K.** Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 993-999. **IF:4.406**
- **Bendjelid K,** Suter PM, Romand J-A. The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Applied Physiol* 2004; 96: 337-42. **IF: 2.824**
- Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, **Bendjelid K.** Preejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 2534-9. **IF:5.077**

Autre travaux

- Casali C, Obadia J.F, Canet E, **Bendjelid K,** Andre-fouet X, Revel D, Janier M. Design of an isolated pig heart preparation for PET and MR imaging. *Invest Radiol* 1997; 32: 713-20. **IF 1.3.**
- Grandjacques C, Peillon D, **Bendjelid K,** Combe C. Insuffisance rénale anurique par lithiase urétérale bilatérale. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16: 378-80. / **IF 0.68.**
- **Bendjelid K,** Messner P, Stordeur J.M, Chapuis F, Kotzki P.O, Grolleau R. Valeur pronostique à moyen terme du dosage des chaînes lourdes de la myosine plasmatique dans l'infarctus du myocarde thrombolysé. *Ann Cardiol Angéiol* 1999; 48: 253-7. / **IF 0.39.**
- **Bendjelid K,** Fareh S, Bonnefoy E, Bohe J, Kirkorian G, Touboul P, Fournier G. Dissection aiguë de l'aorte thoracique ascendante compliquée d'infarctus du myocarde : un piège diagnostic inévitable? *Presse Med* 2000; 29: 1220-2. / **IF 0.441.**
- **Bendjelid K,** Poblete B, Baenziger O, Romand J-A. Doppler cerebral blood flow variation during the first 24 postoperative hours following hypothermic cardio pulmonary bypass. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2003; 2: 46-52.
- **Bendjelid K,** Canet E, Rayan E, Casali C, Revel.D, Janier M. Role of glycolysis in the energy production for the nonmechanical myocardial work in isolated pig hearts. *Current Medical Research and Opinion* 2003; 19: 51-58 / **IF: 2.72**

- **Bendjelid K**, Canet E, Gasche Y, Andre-Fouet X, Revel D, Janier M. Comparison of weight gain in working isolated pig hearts perfused with crystalloid versus heterologous blood obtained from the slaughterhouse. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 39-44. / **IF: 0.74.**
- Carbutti G, Romand J-A, Carballo J.S, Bendjelid S-M, Suter P.M, **Bendjelid K**. Transcranial Doppler. An early predictor of ischemic stroke after cardiac arrest? *Anesth Analg* 2003; 97: 1262-5. **IF: 2.21**
- **Bendjelid K**, Treggiari MM, Romand J-A. Transpulmonary lactate gradient after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30: 817-21. **IF: 3.034**
- **Bendjelid K**, Schutz N, Suter PM, Romand J-A. Continuous Svo₂ measurements and co-oximetry are not interchangeable immediately after cardiopulmonary bypass. *Can J of Anesth* 2004; 51: 610-5. **IF: 1.208**
- **Bendjelid K**, Pugin J. Is Dressler Syndrome Dead ? *Chest* 2004; 126: 1680-1682. **IF: 3.118**
- **Bendjelid K**, Schütz N, Suter PM, Fournier G, Jacques D, Fareh S; Romand J-A. Does CPAP by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction ? *Chest* 2005; 127: 1053-58. **IF:4.008**
- Wood A, Bendjelid SM, **Bendjelid K**. Primary aortoenteric fistula: Should enhanced computed tomography be considered in the diagnostic work-up ? *Anesth Analg* 2005; 101: 1157-9. **F:2.45**
- **Bendjelid K**, Schütz N, Stotz M, Gerard I, Suter P.M, Romand J-A. Transcutaneous Pco₂ monitoring in critically ill adults: clinical evaluation of a new sensor. *Crit Care Med* 2005; 33: 2203-6. **IF:5.077**
- Wiklund CU, Romand J-A, Suter PM, **Bendjelid K**. Misplacement of central vein catheters in patients with hemothorax: A new approach to resolve the problem. *Journal of Trauma* 2005; 59: 1029-1031. **IF:1.722**
- **Bendjelid K**, Schütz N, Suter P.M, Romand J-A. Continuous cardiac output monitoring after cardiopulmonary bypass: A comparison with bolus thermodilution measurement. *Intensive Care Med* 2006; 32: 919-922. **IF:4.406**
- **Bendjelid K**. Beta-blocker therapy for septic cardiac shock: fiction or realism? *Current Drug Therapy* 2006; 1: 131-133.
- Wood A, **Bendjelid K**. Pericardiotomy and right ventricular failure. *Journal of clinical anaesthesia* 2007; 19: 303-306. **IF:1.028**
- Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, Annat G, **Bendjelid K**, Viale JP. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normo and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 2007; 33: 163-171. **IF:4.406**

SYNTHESE

L'utilité de toute technique de monitoring hémodynamique aux soins intensifs est de procurer des informations fiables et reproductibles sur l'état cardio-circulatoire d'un patient en état de choc. Les données récoltées vont permettre au médecin de prendre des décisions thérapeutiques plus éclairées afin d'optimiser l'état hémodynamique du patient et secondairement d'améliorer son pronostic vital. Ce bénéfice pourrait s'expliquer par une optimisation de l'état circulatoire avec une meilleure perfusion des tissus périphériques et par la prévention de la survenue de complications (insuffisances rénale et mésentérique, dysfonctions hépatiques et ventilatoires).

L'estimation de la réponse à un remplissage vasculaire est une donnée qui devrait être acquise lors du monitoring cardiovasculaire d'un patient de soins intensifs. C'est pourquoi il convient de proposer des paramètres qui sont à même de déterminer, avant l'administration intraveineuse d'un soluté de remplissage, si un patient va augmenter ou non son débit cardiaque, et donc bénéficier ou non du remplissage intravasculaire.

Après la découverte du cathéter artériel pulmonaire de Swan-Ganz, des **indices dits statiques**, comme la pression veineuse centrale et la pression artérielle pulmonaire occluse, ont été proposés pour estimer la volémie intravasculaire effective et les potentielles modifications du débit cardiaque induit par l'infusion d'un volume intravasculaire chez les patients sédatisés profondément et ventilés mécaniquement [1-4]. Toutefois, à ce jour, ces indices statiques n'ont pas fait la preuve de leur utilité pour véritablement prédire quelle pourrait être la réponse à un remplissage vasculaire chez ce type de patients [5-7]. De même, rare sont les études qui ont investigué la prédiction de la réponse au remplissage chez une population homogène de patients ventilant spontanément [8-10].

A l'opposé, des **indices dits dynamiques**, comme la quantification des **variations respiratoires de la pression artérielle systémique**, de la **pression pulsée**, celle du **temps de prééjection**, du **volume d'éjection systolique** et/ou du **diamètre de la veine cave** ont été validés pour prédire les effets hémodynamiques d'une expansion volémique chez les patients ventilés mécaniquement sous sédation profonde [5, 6]. Ces résultats découlent du fait que la ventilation mécanique à pression positive induit des variations cycliques mesurables du

volume d'éjection ventriculaire gauche. L'amplitude de ces variations respiratoires du volume d'éjection ventriculaire gauche témoigne ainsi de la sensibilité des deux ventricules aux variations de précharge faisant suite à l'insufflation mécanique. C'est pourquoi, en pratique clinique, chez les patients sédatisés profondément et ventilés mécaniquement, la variabilité respiratoire du volume d'éjection ventriculaire gauche peut être évaluée, permettant ainsi de prédire la réponse au remplissage vasculaire [6]. Néanmoins, en dehors de la variation respiratoire de la pression veineuse centrale [8], ces indices ne sont pas utiles pour prédire l'augmentation du débit cardiaque après un remplissage vasculaire chez les patients qui ventilent spontanément ou qui déclenchent un respirateur (mode en aide respiratoire) [10, 11]. Concernant ce type de patients qui ventilent spontanément, le lever de jambe passif semble être une des rares techniques permettant d'estimer et de prédire la réponse au remplissage vasculaire [12, 13].

Dans le but de mieux investiguer la pertinence des indices de remplissage vasculaire pour prédire la réponse au remplissage vasculaire, nous avons centré nos travaux de recherches autour de deux axes correspondants. Plus précisément nous avons tenté de répondre à deux questions que se posent au quotidien physiologiste, physiopathologiste et réanimateur :

La première question : Les indices dynamiques prédisent-ils plus précisément la réponse au remplissage vasculaire que les indices statiques ?

La deuxième question : Les indices dynamiques prédisent-ils en toute circonstance, la réponse au remplissage vasculaire ?

L'exposé de cette thèse se divisera en trois parties :

Dans la **première partie** nous ferons un **rappel physiologique et physiopathologique** de l'hémodynamique de l'homme en général et du patient des soins intensifs en particulier et introduirons les notions indispensables pour comprendre les interactions cœur-poumons sous ventilation par pression positive afin d'expliquer les supports physiologiques rationnels qui confortent le fait que les indices dynamiques demeurent des paramètres assez fiables et utiles pour prédire la réponse au remplissage vasculaire chez nos patients de réanimation. Ces rappels permettront aussi d'introduire les deux autres parties où nous essayerons de répondre à nos deux questions.

Dans la **deuxième partie**, nous présenterons **nos travaux cliniques** où nous avons évalué des indices dynamiques comme les variations respiratoires de la préjection période et de la pression pulsée pour prédire la réponse au remplissage vasculaire chez des patients septiques ou dans les suites d'une chirurgie cardiaque.

Dans la **troisième partie**, nous présenterons **nos travaux en laboratoire** où nous avons tenté d'évaluer la pertinence d'indices dynamiques comme les variations respiratoires de la pression artérielle systolique, pulsée et du diamètre de la veine cave inférieure dans des situations physiopathologiques particulières au cours d'un choc hémorragique réalisé sur un modèle porcin. En effet, nous présenterons deux études, l'une sur l'influence du volume courant et de la fréquence respiratoire et l'autre sur l'impact de l'hypertension abdominale sur ces mêmes indices.

ABREVIATIONS

DVCI : diamètre de la veine cave inférieure
 Δ PAS : variation respiratoire de la pression artérielle systolique
 Δ PP : variation respiratoire de la pression pulsée
 Δ PEP : variation respiratoire du temps de prééjection
 Δ VCI : variation respiratoire du diamètre de la veine cave inférieure
 Δ V_{peak} : variation respiratoire de la vélocité Doppler maximale du flux aortique
 Δ VTI_{AO} : variabilité respiratoire de l'intégrale temps-vitesse Doppler du flux aortique
ETT : échocardiographie-Doppler transthoracique
ETO : échocardiographie-Doppler transœsophagienne
FR : fréquence respiratoire
HIA : hypertension intra-abdominale
LVET : temps d'éjection ventriculaire gauche
NR : patient non répondeur au RV
PAM : pression artérielle moyenne
Papo : pression artérielle pulmonaire occluse
PIA : pression intra-abdominale
PMS : pression veineuse moyenne systémique
PP : pression pulsée
PPG : courbe de photo-plethysmographie
PEEP : pression expiratoire positive
PVC : pression veineuse centrale
R : patient répondeur au RV
RVen : retour veineux
RV : remplissage vasculaire
RRV : réponse au remplissage vasculaire
RVS : résistance vasculaire systémique
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
SVV : variation respiratoire du VES
VES : volume d'éjection systolique
VS : respiration spontanée
VT : volume courant

VAC : ventilation assisté contrôlée

VMPP : ventilation mécanique par pression positive

VTI_{Ao} : intégrale temps-vitesse de l'éjection aortique (Doppler)

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

VCI : Veine cave inférieure

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma traduisant le concept des volumes sanguins circulants mobilisables et non-mobilisables (« stressed-unstressed volume »).

Figure 2 : Schéma de la circulation mettant en évidence les segments vasculaires disposés en série.

Figure 3 : Schéma qui reproduit l'effet « Windkessel ».

Figure 4 : Schéma qui reproduit l'évolution de l'onde de pression artérielle à diverses localisations.

Figure 5 : Graphique traduisant la relation pression-volume d'une jugulaire de chien.

Figure 6 : Comparaison de la courbe volume-pression entre l'aorte et la veine cave.

Figure 7 : Corrélation logarithmique qui lie la pression veineuse centrale au diamètre de la veine cave inférieure.

Figure 8 : Schéma objectivant le principe de résisteur de Starling.

Figure 9 : Expérimentation d'un choc hémorragique chez le porc qui objective la chute de débit cardiaque et de la SvO_2 après soustraction sanguine.

Figure 10 : Représentation graphique de la fonction ventriculaire droite et du retour veineux cave.

Figure 11 : Figure objectivant en fin d'expérimentation, un arrêt cardiaque et la mesure de la pression moyenne systémique.

Figure 12 : Représentation graphique des combinaisons des courbes de la fonction ventricule droite et du retour veineux cave à différentes conditions de fonctionnement hémodynamique.

Figure 13 : Représentation schématique d'une combinaison de courbes de fonctions ventriculaires et de retours veineux droit et gauche.

Figure 14 : Partie d'un enregistrement optique objectivant les modifications du débit cave supérieure pour différentes pressions endotrachéales à thorax fermé.

Figure 15 : Débit cave à différent moment du cycle cardiaque (thorax ouvert).

Figure 16 : Influence de la position du corps et de la respiration sur la pression cave.

Figure 17 : Scanner abdominal chez une patiente présentant un syndrome de compartiment abdominal.

Figure 18 : Figure objectivant la relation entre la précharge ventriculaire et le volume d'éjection systolique, appelée courbe de fonction systolique de Starling.

Figure 19 : Enregistrement simultané de multiples paramètres hémodynamiques durant une ventilation spontanée et une ventilation à pression positive (modèle de chiens à thorax fermé).

Figure 20 : Echocardiographie bidimensionnelle par voie sous-costale objectivant un collapsus inspiratoire de la veine cave inférieure.

Figure 21 : Courbes de retour veineux enregistrées dans un modèle expérimental chez quatorze chiens à thorax ouvert.

Figure 22 : Effet du volume pulmonaire sur la résistance vasculaire pulmonaire.

Figure 23 : Principe et exemple du calcul du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique à partir de la vélocité au niveau de l'anneau aortique en utilisant l'échocardiographie-Doppler.

Figure 24 : Enregistrement simultané de la courbe de pression aérienne et de la vélocité maximale transaortique avant et après remplissage vasculaire chez un patient hypovolémique.

Figure 25 : Effet de la soustraction et de la transfusion de sang sur le VES et le ΔVT_{Iao} .

Figure 26 : Représentation schématique de l'influence du volume courant sur le ΔPP et ΔVT_{Iao} .

Figure 27 : Echo temps-mouvement (TM) objectivant l'augmentation du diamètre de la veine cave inférieure pendant l'insufflation du ventilateur.

Figure 28 : EchoTM et bidimensionnelle d'une veine cave supérieure en ETO.

Figure 29 : Figure objectivant la variation respiratoire de la pulse plethysmographie .

Figure 30 : Schématisation de la mesure d'un temps de prééjection au moyen d'un enregistrement ECG et de pression artérielle systolique sanglante.

Figure 31 : Figure objectivant des photos de l'expérimentation.

Figure 32 : Figure objectivant l'impact des modifications de la ventilation sur les variations respiratoires de la pression artérielle systolique chez le porc 16 pendant le choc hémorragique.

Figure 33 : Figure objectivant l'enregistrement simultané du DC en continu (CCO, C), du volume télédiastolique du VD (EDV, E) et de la SvO_2 (S).

Figure 34 : Photo objectivant l'expérimentation avec l'animal équipé.

Figure 35 : Figure objectivant le schéma expérimental.

Figure 36 : Figure objectivant à gauche de haut en bas, une ultrasonographie de veine cave inférieure en petit axe et à droite un débit cave inférieure à PIA0, 15 et 30mmHg.

Figure 37 : Figure objectivant les débits caves inférieurs pour les 9 porcs au cours de l'expérimentation durant les 3 phases de pressions abdominales (à gauche porcs hypovolémiques et à droite porcs normovolémiques).

Figure 38: Figure objectivant le gradient PVC-PIA moyen et le débit cave inférieure.

Figure 39 : Figure objectivant les débits et le delta-surfaces échographiques cave inférieure pour les 9 porcs au cours de l'expérimentation.

Figure 40 : Figure objectivant la corrélation entre surface cave inférieure en fin d'expiration et gradient PVC-PIA.

I. INTRODUCTION

L'hypotension artérielle est un problème clinique très fréquent et bien connu des anesthésistes et réanimateurs. Habituellement, la baisse de la pression artérielle moyenne (PAM) systémique est expliquée soit par une diminution de l'activité contractile du cœur soit par une baisse des résistances vasculaires systémiques (RVS) périphériques ou de la précharge.

La précharge est définie comme le volume ventriculaire en fin de diastole ou la longueur de la fibre myocardique à la fin du remplissage cardiaque; ce qui en fait un des principaux déterminants de la fonction contractile [14]. C'est donc une caractéristique majeure du débit cardiaque et de la PAM, facilement corrigeable au moyen d'un remplissage vasculaire (RV) [15]. Aux soins intensifs, il est donc important, voir impératif, d'évaluer le volume sanguin circulant et la précharge par des indices accessibles au lit du malade, qui sont le plus part du temps des mesures de pressions. En pratique, durant les vingt dernières années, la précharge du ventricule droit (VD) a été souvent estimée par la pression veineuse centrale (PVC) et la précharge ventriculaire gauche (VG) par la pression artérielle pulmonaire occluse (Papo). Ces pressions qui sont des indices indirectes des volumes ventriculaires sont dans le même temps influencées par les compliances des chambres cardiaques et des contraintes extramurales. A cet égard, Reuse et collaborateurs ont objectivé l'absence de corrélation entre la mesure de PVC et le volume en fin de diastole du VD calculé par thermodilution chez des malades sous ventilation mécanique [16]. D'autres études, chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs, ont montré aussi qu'il n'existait aucun rapport entre la Papo mesurée par un cathéter artériel pulmonaire et le VG en fin de diastole mesuré par échocardiographie transthoracique [17] ou transœsophagienne [4, 18]. Par conséquent, l'exactitude de cette corrélation est très souvent dépendante de l'ampleur de la contrainte myocardique qui va définir la pression cardiaque effective ou pression transmurale. Cette dernière est égale à la pression mesurée soustraite de la pression extramurale (pression péricardique et pression pleurale) surtout chez les patients sous VMPP. En effet, ces contraintes modulent le gradient du retour veineux (RVen) [19], le degré de postcharge imposé aux ventricules [20], et l'interdépendance ventriculaire [21]. Ces constatations physiopathologiques impliquent que l'appréciation de la véritable pression transmurale ventriculaire exige la mesure des pressions intra-péricardiques et pleurales qui s'exercent directement sur la partie extérieure des chambres cardiaques.

Le degré de cette surestimation peut avoir un impact décisif sur la prise en charge thérapeutique du patient, d'où l'intérêt d'une estimation correcte des pressions transmurales. En effet, la pression transmurale représente la pression de distension des cavités cardiaques qui, pour une compliance ventriculaire déterminée, établit le volume télédiastolique ventriculaire. De ce fait, et en dépit des limitations techniques, la meilleure méthode pour mesurer la contrainte myocardique doit utiliser une technique qui apprécie les pressions de contact entre deux surfaces [22]. La méthode disponible pour l'instant et connu chez l'homme est la mise en place d'un ballon (dont la compliance est connue) en regard de la chambre cardiaque intéressée. Dans une étude chez des patients en post chirurgie cardiaque, Tyberg et al [23] ont objectivé une bonne corrélation entre la pression péricardique et la PVC. Leur étude permettait une évaluation de la Papo transmurale moyennant la PVC. Néanmoins, d'autres études n'ont pas retrouvé cette tendance et Pinsky et collaborateurs ont démontré chez le même type de malades que la PVC dépasse constamment et largement la valeur de pression péricardique mesurée et que la corrélation était inexistante [24]. En finalité, tous ces travaux de recherches, ont eu très peu d'impact sur l'amélioration de la prise en charge diagnostique d'un déficit en précharge chez un patient en insuffisance circulatoire.

D'autres chercheurs anesthésistes et réanimateurs plus pragmatiques, se sont plus intéressés à estimer la réponse au remplissage vasculaire (RRV) / « fluid responsiveness » [25] plutôt que d'estimer la précharge ventriculaire ce qui représente tout une autre façon de voir les choses [5, 6, 11, 26]. Basé sur la relation précharge-volume d'éjection systolique (VES) de Starling [14], ce concept consiste donc à prédire la réponse à l'expansion volumique et à discriminer le patient qui va augmenter son débit cardiaque et en conséquence sa pression artérielle (patient répondeur **(R)**) du patient dont l'état hémodynamique est insensible au remplissage volémique (patient non répondeur **(NR)**) voire chez qui cette infusion de volume peut être délétère [27, 28]. La plupart de ces études ont fait le choix d'une valeur seuil de 10 à 15% de variations de débit cardiaque pour définir la RRV [29].

Du moment, que les études prospectives sur le moyen d'appréhender et de traiter l'insuffisance circulatoire ont pris cette direction, il est devenu évident et rationnel, qu'estimer une précharge cardiaque n'aidait en rien à prédire la RRV [30]. En effet, les indices **statiques**, basés sur la mesure des pressions de remplissages, surfaces et volumes

ventriculaires ont montré leurs non-utilités et non-fiabilités [7] que ce soit chez les patients en ventilation spontanée ou par pression positive [5, 6, 11, 26]. A l’opposé, les indices **dynamiques** reposant sur l’estimation non pas de la précharge mais de la précharge dépendance en utilisant un « **perturbateur de la circulation** » qu’est la ventilation par pression positive se sont avérés utiles et fiables pour prédire la RRV [5, 6, 11, 26]. Ces indices basés sur les interactions cœur-poumons sous pression positive (voir chapitre IV) chez le patient profondément sédaté et en rythme régulier sont actuellement des plus utilisés pour estimer la place d’une expansion volumique pour rétablir et optimiser un état circulatoire compromis chez un patient de soins intensifs.

Néanmoins, si la mesure des pressions de remplissages et des volumes des cavités cardiaques ont peu d’utilité comme indices de RRV du fait de la contrainte myocardique et de la caractéristique de la courbe de Frank-Starling, il faut par contre insister sur le fait que leurs mesures restent importantes car elles permettent de prouver après expansion volumique que le liquide a atteint le cœur et tester donc la précharge dépendance [11]. En effet, aux soins intensifs, la situation est fréquente où les patients présentent une fuite capillaire importante (sepsis, pancréatite aiguë, ischémie-reperfusion, ...) et où la quantité de volume pour charger un cœur insuffisamment rempli peut varier du simple au triple.

Il convient aussi de réaliser que les lois qui régissent l’écoulement sanguin sont dépendantes du mode de ventilation des patients, à savoir une ventilation physiologique spontanée ou artificielle en pression positive, et que l’administration en quantité inadéquate de liquide intravasculaire et/ou d’amines inotropes et/ou de vasopresseurs est à l’origine d’une augmentation de la mortalité aux soins intensifs [28, 31, 32]. Dans cette thèse nous nous limiterons à l’étude de la RRV chez les patients ventilés par pression positive.

II. PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION

Le schéma circulatoire n’est connu dans ses grandes lignes que depuis une époque relativement récente, chose qui paraît surprenante tant la circulation sanguine nous est évidente. Jusqu’au XVII^{ème} siècle, les idées de Galien (1131-1211) prévalaient en dépit de leur confusion et de leur incohérence [33]. Si les vaisseaux principaux étaient bien connus, l’écoulement du sang en circuit fermé était par contre ignoré. Suivant les conceptions

Galéniques, les tissus dans différents organes reçoivent d'un côté du sang artériel et de l'autre du sang veineux, une sorte d'aller retour existant aussi bien d'un côté que de l'autre. Les fonctions d'échange métaboliques sont donc bien imaginées, mais à partir de sangs et de circuits différents. Une communication entre les sangs artériel et veineux est supposée exister à travers la cloison inter ventriculaire du cœur. L'absence de moyen d'observation à fort grossissement ne permettait pas alors de connaître les vaisseaux capillaires ; il ne pouvait donc dans l'esprit des anciens d'avoir de continuité entre vaisseau artériel et veineux.

William HARVEY publie en 1628 un ouvrage « Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus » dans lequel pour la première fois le double circuit sanguin est décrit [33, 34]. Malpighi un peu plus tard découvre les capillaires et apporte la confirmation anatomique des idées de Harvey. Mais il faut attendre encore près d'un siècle pour que, la fonction pulmonaire soit enfin comprise et qu'on obtienne une vue d'ensemble correcte du système circulatoire [33]. L'évolution des idées sur le système circulatoire est un exemple typique de l'étroite relation qui existe entre les progrès de la connaissance et le développement des techniques d'observation et d'exploration. En anatomie comme en physiologie, les principales étapes de la découverte coïncident avec l'apparition de nouveaux procédés d'investigation [35].

A. *Disposition d'ensemble du système circulatoire*

Le dispositif circulatoire des mammifères et de l'homme en particulier est caractérisé par la présence de deux circuits en série, alimentés par une double pompe cardiaque. Ce schéma simple comporte toutefois quelques particularités notables qu'il convient d'avoir présentes à l'esprit. En effet, à l'étage thoracique, indépendamment du circuit pulmonaire, l'irrigation des tissus bronchiques se fait à partir de l'aorte par les artères bronchiques; Le retour du sang veineux correspondant se déversant dans les veines pulmonaires (shunt anatomique). De ce fait, dans certaines anomalies cardio-vasculaires, le circuit bronchique peut prendre une importance relativement grande. A l'étage abdominal, la rate et le mésentère présentent un RVen commun, la veine porte, qui traverse le foie. Ce dernier organe comporte deux irrigations : l'une fonctionnelle par la veine porte, l'autre d'irrigation propre par l'artère hépatique. Dans cette double suppléance, la participation de chaque vascularisation peut

varier en fonction des divers états physiopathologiques (choc hémorragique, cirrhose, syndrome hépato-pulmonaire) ce qui ne modifie pas l'importance du retour commun de ces deux circuits qui se fait par les veines sus-hépatiques dans la veine cave inférieure (VCI). Le rein présente également une disposition en série, mais celle-ci est réalisée au niveau des éléments organiques : glomérules et tubules, et de plus, le sang qui sort des glomérules est peu pauvre en oxygène (artériel et non veineux) [36].

B. Disposition des réseaux vasculaires

Les deux ensembles de vaisseaux (systémique et pulmonaire) reliant le cœur aux organes constituent des réseaux continus aux ramifications successives très nombreuses qui jouent dans la fonction circulatoire deux rôles essentiels : un rôle de distribution et de répartition, correspondant à la nécessité d'irriguer, de drainer tous les tissus, et de répartir les débits sanguins en fonction des besoins des différents territoires (rôle des artères) et un rôle de capacité destiné à contenir la plus grande partie de la masse sanguine (le reste étant dans les cavités cardiaques ; rôle des veines). Ce rôle capacitatif des veines présente un aspect statique (non contraint) et un aspect dynamique (contraint) [35]. Ce volume non contraint peut se manifester, soit au cours d'un cycle cardiaque pour compenser la discontinuité de l'apport systolique, soit au cours d'une plus longue période de temps pour modifier la répartition de la masse sanguine (cas du choc hémorragique) (**Figure 1**). Ces réseaux vasculaires présentent une disposition et une structure dont la description relève plus de l'anatomie que de la physiologie et d'autre part des caractéristiques mécaniques et morphologiques qui contribuent grandement aux conditions d'écoulement du sang.

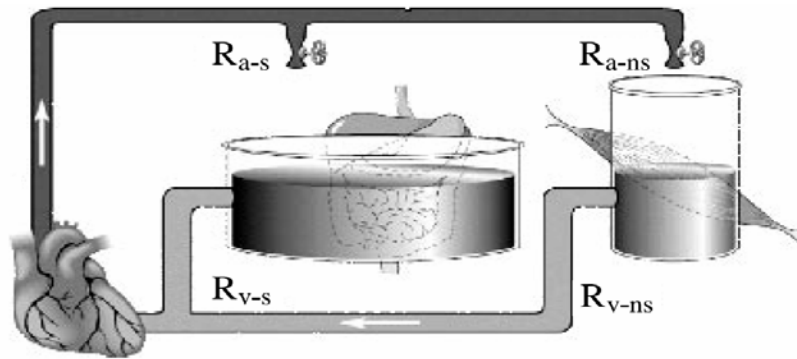


Figure 1 : Schéma traduisant le concept des volumes sanguins circulants mobilisables et non-mobilisables (« stressed-unstressed volume » [37]).

C. Perfusion des principaux territoires organiques

L'intensité de l'irrigation des différents organes varie considérablement avec leurs besoins propres, eux-mêmes dépendant de leur activité fonctionnelle et de ses variations. L'aspect circulatoire n'est pas seulement caractérisé par le débit sanguin, mais aussi par la consommation d'oxygène ainsi que par les saturations artérielles et veineuses qui font que certains territoires présentent des particularités circulatoires. En effet, **les poumons** qui sont traversés par un débit total de l'ordre de 5 l/min pour un adulte de poids normal, présentent une masse tissulaire de faible poids de l'ordre de 600 grammes, ce qui revient à un taux d'irrigation ramené à l'unité de masse tissulaire de $860 \text{ cm}^3/\text{min}$ pour 100 grammes de tissus (le plus élevé de l'organisme) dans les conditions basales. Ce chiffre est multiplié par 3 ou 4 en cas d'activité physique intense et peut dépasser par conséquent $3000 \text{ cm}^3/\text{min}$ pour 100 grammes de tissus dans des cas extrêmes. L'apport d'oxygène étant de l'ordre de 40 cm^3 par minute pour 100 grammes de tissus, la différence artério-veineuse revient donc en moyenne à $4,5 \text{ cm}^3 \text{ O}_2/100\text{cm}^3$ de sang. De ce fait, organe de transfert passif à faible consommation tissulaire (irrigation bronchique), le poumon se distingue donc par l'extensibilité considérable de son réseau vasculaire, extensibilité qui autorise de grosses variations de débit sans grande variation de pression [36]. Différemment, en tant que masse circulaire, **le cœur** (vide de sang) présente un poids de l'ordre de 300 grammes et un débit d'irrigation coronaire de $200 \text{ cm}^3/\text{min}$, soit un taux d'irrigation de $67 \text{ cm}^3/\text{min}$ pour 100 grammes de tissus. La consommation d'oxygène est élevée à $7 \text{ cm}^3/\text{min}$ pour 100 grammes de tissus et la différence artério-veineuse de $10,5 \text{ cm}^3 \text{ O}_2/100\text{cm}^3$ de sang est la plus forte de l'organisme. Un accroissement important des besoins du cœur ne peut donc être satisfait que par un

accroissement de débit et une forte vasodilatation par suite de la faible marge de variation de la saturation veineuse [36]. **Le cerveau** possède un débit de $750 \text{ cm}^3/\text{min}$ pour une masse de 1400 grammes et fourni à cet égard un taux d'irrigation moyen de $53 \text{ cm}^3/\text{min}$ par 100 grammes de tissus. La consommation d'oxygène reste donc modérée à $3.2 \text{ cm}^3/\text{min}$ par 100 grammes. La différence artério-veineuse est intermédiaire entre le cœur et les poumons. La caractéristique remarquable de ces chiffres réside dans leurs constances (autorégulation du débit cérébral), indépendantes dans une large mesure de l'activité du reste de l'organisme. Une autre particularité enfin réside dans la constance du volume sanguin, due au fait que l'ensemble des tissus et leur système d'irrigation se trouve enfermé dans une boîte crânienne dont la capacité interne est évidemment constante [36].

Le **territoire splanchnique**, ensemble du mésentère, du foie et de la rate présente une irrigation très importante dont le débit est de $1800 \text{ cm}^3/\text{mn}$ pour une masse tissulaire de 3kg environ. La consommation d'oxygène de $3 \text{ cm}^3/\text{mn}/100$ grammes de tissu et la différence artério-veineuse de $5 \text{ cm}^3/100 \text{ cm}^3$ de sang sont assez voisines de celle du cerveau. Comme les poumons, **les reins** sont des organes de transfert important, mais à la différence de ceux-ci, ses transferts étant en partie actifs, la consommation d'oxygène est notable. Un très gros débit de $1100 \text{ cm}^3/\text{mn}$ pour une masse de 300 grammes seulement donne le deuxième taux d'irrigation de l'organisme, $370 \text{ cm}^3/\text{min}$ pour 100 grammes, après le poumon. La consommation d'oxygène est notable avec $5,5 \text{ cm}^3/\text{min}$ par 100 grammes, mais la différence artério-veineuse avec $1,5 \text{ cm}^3 \text{ O}_2/100\text{cm}^3$ de sang seulement est faible par suite de très gros débits. Le rein est donc consommateur d'énergie, mais son sang veineux est peu désaturé car une partie seulement du sang qui le traverse participe aux consommations des transferts actifs [36]. Les **glandes endocrines** entrent pour une faible part dans le bilan global avec un débit total de $150 \text{ cm}^3/\text{min}$ et une masse totale de 60 grammes mais leur intense activité de synthèse en fait les plus gros consommateurs unitaires d'oxygène avec $10 \text{ cm}^3/\text{min}$ par 100 grammes [36]. La particularité **des muscles et de la peau** réside dans le fait que $1200 \text{ cm}^3/\text{min}$ de débit global sont utilisés dans les conditions basales, par près de 35 kilogrammes de tissus. Le taux d'irrigation unitaire est donc très faible, $3,4 \text{ cm}^3/\text{min}/100$ grammes. La consommation d'oxygène est également très faible ; seul la différence artério-veineuse avec $4.5 \text{ cm}^3/\text{min}/100$ grammes de sang rejoint le niveau moyen. La particularité réside ici dans la grande variabilité du débit qui en cas d'activité peu facilement atteindre 10 fois la valeur basale et même plus.

Ce chapitre très succinct des particularités de l'irrigation organique montre à quel point les conditions varient d'un organe à l'autre et combien l'aspect macrocirculatoire est un fidèle reflet des activités des différents territoires (**Figure 2**). On retiendra la disproportion existant entre l'irrigation des organes centraux (cerveau, cœur, reins, mésentère) absorbant les $\frac{3}{4}$ du débit pour un peu plus de 5 kilogrammes de tissus et la perfusion périphérique basale qui se contente du quart restant pour les $\frac{9}{10}$ de la masse organique. En dépit de l'extrême complexité des circuits vasculaires, il est possible de mettre en évidence les grandes lois auxquelles sont astreints les écoulements sanguins. Ce sont là, non seulement, des repères précieux pour la compréhension des phénomènes hémodynamiques en réanimation, mais également des guides efficaces pour l'analyse et pour la recherche de moyens thérapeutiques dont le remplissage et les médicaments inotropes et vasoactifs sont un exemple frappant. S'il est tentant de raisonner sur des schémas simples d'une commode représentation mathématique, il ne faut pas perdre de vue les limites que comportent toute schématisation. Aussi l'énoncé d'une loi doit-il s'accompagner dans le cas présent d'une certaine critique de son application. Le double aspect de rigueur dans les définitions est de souplesse dans les interprétations doit rester ici sans cesse présent à l'esprit [36].

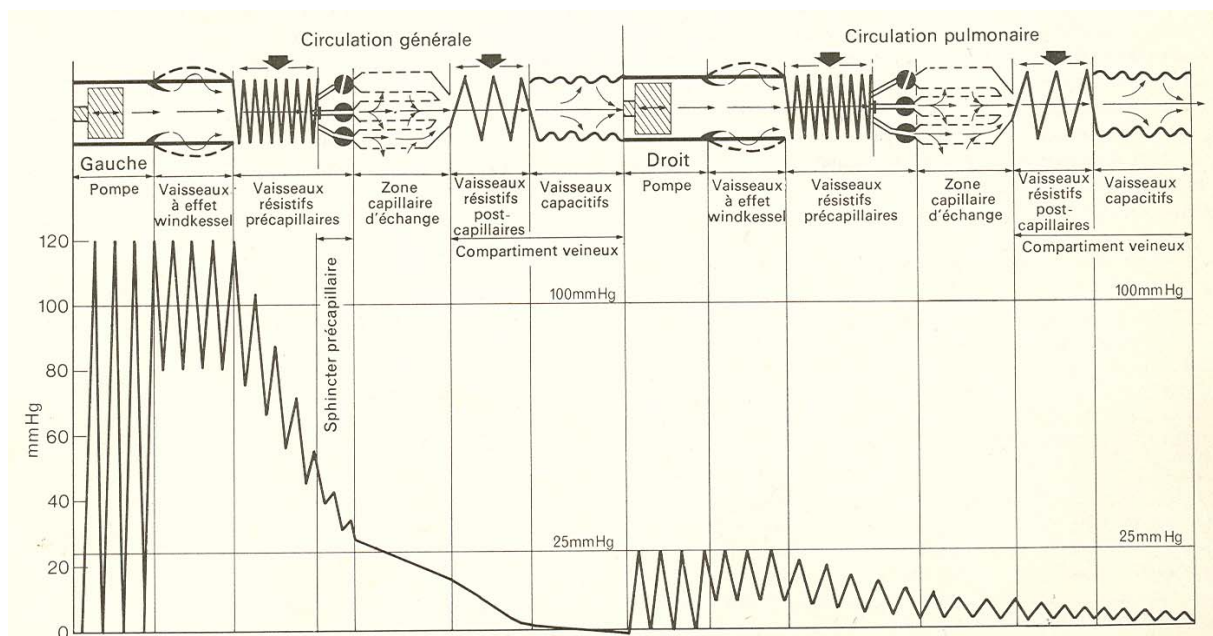


Figure 2 : schéma de la circulation mettant en évidence les segments vasculaires disposés en série et la chute de pression dans chacun d'eux [35].

D. Les grandes lois de l'écoulement sanguin

Considérant tout d'abord un tube rectiligne à section circulaire constante parcourue par un courant fluide d'un débit connu. Ce dispositif est complété par deux manomètres placés l'un à l'entrée, l'autre à la sortie du tube et donnant par conséquent la différence de pression ΔP qui existe entre ces deux extrémités. Faisant varier alors le débit qui traverse le tube, on se propose d'établir la relation qui existe entre la différence de pression et le débit «Q». Avant toute chose, il convient de préciser que deux régimes d'écoulement peuvent se présenter. Si le débit et la vitesse d'écoulement sont élevés on observe un régime dit « turbulent » caractérisé par des trajectoires désordonnées correspondant à la superposition à l'écoulement général suivant l'axe du tube, d'un mouvement d'agitation intense. Si par contre, le débit et la vitesse sont faibles ou modérés, le régime est dit laminaire, il se caractérise par des trajectoires parallèles et l'absence d'un mouvement d'agitation précédant. D'un point de vue physiologique, le régime turbulent ne se rencontre que dans le cœur, dans la crosse de l'aorte ou dans le tronc de l'artère pulmonaire mais on peut en outre le rencontrer dans des conditions pathologiques au niveau de sténoses significatives. Ceci mis à part, tout le système circulatoire est parcouru par des courants laminaires. Ce régime est donc le plus important et pratiquement le seul à considérer dans l'étude des conditions normales de la fonction circulatoire. Reprenons donc le dispositif précédant ; on détermine l'évolution des valeurs de la différence de pression, ΔP , entre l'entrée et la sortie du système en fonction du débit qui le traverse. Restant, ainsi qu'il vient d'être précisé, dans les conditions physiologiques du régime laminaire, on observe la proportionnalité de ΔP au débit Q ce qui permet de dire que $\Delta P = \text{constante} \times Q$. L'analogie de cette relation avec la relation d'Ohm qui régit les courants électriques ($\Delta U = R \times I$) justifie le nom de résistance hémodynamique donné à la constante et on écrira $\Delta P = R \times Q$, différence de pression = résistance x débit. Telle est la première loi des écoulements laminaires physiologiques qui a été établie par Poiseuille et porte depuis lors son nom [38].

Passons à l'examen des grandeurs géométriques de Q. On constate que la chute de pressions c'est-à-dire la résistance du système est proportionnelle à la longueur L de ce tube. L'expérience faite avec des tubes de diamètres différents montre que pour un même liquide, donc une même viscosité μ , une même longueur L et même débit Q, la chute de pression ΔP et par conséquent la résistance R sont proportionnelles à $1/D^4$. Il est possible de donner une

expression de la résistance $R = (128/\pi) \times \mu \times L/D^4$ (le facteur numérique 128 rapporté à π et lié au fait que la section du tube considéré est circulaire). Ce qui rapporté dans la première relation obtenue donne pour la chute de pression $\Delta P = (128/\pi) \times \mu \times (L/D^4) \times Q$. Cette expression est généralement aussi connue sous le nom de loi de Poiseuille [36, 38].

E. Effet de la variation du diamètre des vaisseaux sur la résistance

Si la viscosité est la cause profonde et unique de la chute de pression dans les écoulements vasculaires, l'effet de la variation du diamètre est le facteur dominant. Or du fait de la grande variabilité de la vasomotricité, les résistances vasculaires sont susceptibles de changer dans des proportions considérables [38]. Il convient toutefois de préciser que si le diamètre apparaît avec l'exposant 4 dans la formule de Poiseuille ceci est lié à l'introduction directe du débit dans cette expression. Si on introduit non pas le débit mais la vitesse moyenne d'écoulement V dans le vaisseau, on obtient : $\Delta P = 32\mu \times (L/D^2) \times V$ et le diamètre apparaît alors seulement avec l'exposant 2. Aussi, la variation du diamètre des vaisseaux peut se manifester soit d'une manière passive soit d'une manière active sous l'influence des muscles lisses de la paroi vasculaire ou des compartiments entourant le vaisseau. C'est le cas précisément pour la veine cave et le réseau vasculaire pulmonaire qui présentent un exemple typique du comportement passif. Car, du fait de la grande finesse et élasticité de ces parois vasculaires, ce réseau possède une remarquable capacité d'adaptation aux variations de débit [39]. En présence de ce type de système vasculaire cave très extensible, une augmentation de pression entraîne une augmentation correspondante des diamètres, laquelle provoque une diminution compensatrice de résistance. Un tel phénomène se produit aussi dans les poumons et autorise une variation de débit allant du simple au quadruple, sans accroissement excessif de la pression de l'artère pulmonaire.

La variation active du diamètre vasculaire est obtenue par des phénomènes de vasomotricité soit dans un sens soit dans l'autre sous l'effet de commandes nerveuses dans le cadre de mécanismes de régulation neurohumoraux. Les vasoconstrictions périphériques qui apparaissent par exemple lors d'un choc hémorragique ont pour effet d'accroître les résistances et par conséquent d'éviter une chute de la pression artérielle en dépit d'une réduction du débit périphérique, à l'inverse, la vasodilatation de l'irrigation musculaire lors

de l'effort physique en réduisant localement les résistances, empêche que l'accroissement considérable de débit n'entraîne une augmentation trop forte de la pression artérielle. Sur le graphique débit pression, le réseau vasculaire en vasoconstriction donnera une courbe à concavité dirigée vers le haut alors que le système en vasodilatation donnera une courbe s'appartenant à la caractéristique pulmonaire [36].

F. Résistance d'organe

Si la relation de Poiseuille explicite tous les termes intervenants dans la résistance d'un élément vasculaire, on peut toutefois appliquer la notion de résistance d'une manière globale à un organe complet sans en détailler la structure vasculaire. La résistance globale de l'organe est simplement donnée par le rapport de la différence de pression artérioveineuse entre l'entrée et la sortie du débit total qui traverse l'organe. Cette détermination est facile pour une différence de pression exprimée en mmHg et pour un débit en cm^3 par minute. La valeur de la résistance exprimée en unité classique dyn.s.cm^{-5} a pour valeur $R = 80000 \times \Delta P/Q$. Pour un débit cardiaque de $5000\text{cm}^3/\text{min}$, une pression artérielle moyenne de 120mmHg et une pression veineuse moyenne de 5mmHg, on a dans ces conditions basales les chiffres de résistances suivants: cerveau, 1330 ; transmyocardique, 46000 ; système splanchnique, 5100; rein, 8400 et périphérie, 7700. La résistance globale R d'un ensemble de résistance R1, R2, R3 se déterminant suivant les mêmes règles que pour les résistances électriques, dans le cas de la circulation humaine, les résistances sont disposées en dérivation et on utilisera la relation de Kirchhoff: $1/R = 1/R1 + 1/R2 + 1/R3 + \dots$, cette dernière équation une fois appliquée à l'ensemble des organes du circuit systémique donne pour résistance systémique globale : $R_S = 1800 \text{ dynes.s/cm}^5$ [36].

G. Artères et ondes artérielles

Ceci dit, une distinction nette doit être faite dans le réseau vasculaire systémique entre la partie artérielle à haute pression, la zone capillaire des échanges et la partie veineuse à basse pression. Ces trois parties ayant leurs structures et leurs fonctions propres, leurs études doivent être conduites séparément. Le régime vasculaire artériel est caractérisé par sa haute pression à laquelle s'ajoute la pulsativité de l'écoulement qui par certains aspects fonctionnels

constitue un prolongement du ventricule qui complète l'éjection systolique. Non seulement organe de distribution mais également organe possédant une activité hémodynamique sur laquelle vient se greffer d'importants éléments de régulations, le réseau artériel possède dans son ensemble une position centrale, garantie de sa protection contre les atteintes extérieures au même titre que le cœur et les organes viscéraux. Mis à part la zone artériolaire, siège des régulations de débit et de pression, toute la partie macrovasculaire présente un comportement beaucoup plus mécanique que biologique c'est donc sous cet angle que l'étude doit être abordée [36]. A cet égard, pour les patients de soins intensifs en choc septique, il est démontré que ces derniers possèdent dans un contexte global de vasoplégie septique (due principalement à la composante microcirculatoire) des résistances macrocirculatoires élevées qui font à la pression pulsée reste bien corrélé au VES.

H. Détermination de la caractéristique pression –volume d'un élément vasculaire artériel

Si on effectue une expérience d'extension sur un tronçon vasculaire en faisant varier la pression de 0 à un maximum on observe une augmentation progressive du volume interne. L'augmentation du volume est d'abord rapide puis de plus en plus faible au fur et à mesure que la pression augmente en sorte que la courbe caractéristique pression-volume présente sa concavité vers le haut. Le vaisseau se comporte comme étant beaucoup moins élastique aux fortes qu'aux faibles pressions. La caractéristique pression-volume dépend aussi de l'état de contraction des éléments musculaires. Pour une même valeur de pression interne le volume est évidemment plus grand en cas de relâchement des fibres musculaires (vasodilatation) qu'en cas de contraction (vasoconstriction). On voit par là que la vasomotricité agira d'une part sur la répartition des volumes sanguins et d'autre part sur la chute de pression par l'intermédiaire de la loi de Poiseuille.

H.1 Caractéristiques pression-volume de l'aorte.

L'élasticité de l'aorte joue un rôle hémodynamique important; aussi est-il intéressant de connaître l'évolution des ces caractéristiques. Dans la plupart des travaux étudiant la compliance et l'impédance aortique, les mesures ont été relevées au moyen de pièces

anatomiques post-mortem, mais l'écart par rapport aux conditions *in vivo* n'est pas considérable, car la paroi aortique est relativement pauvre en éléments musculaires [36]. L'élément considéré va des valves sigmoïdes à l'embranchement iliaque, tous les vaisseaux partant de l'aorte étant isolés. La courbe obtenue pour un sujet donné présente nettement des variations d'élasticités avec la pression qui y règne. En effet, on peut rencontrer deux types de régimes, un à basse pression et grande extensibilité et un à haute pression pour lequel l'extensibilité est réduite de quatre à cinq fois. La zone de transition correspond à des pressions comprises entre 80 et 120 mmHg environ, c'est-à-dire dans la zone de fonctionnement physiologique. Cette position n'est pas indifférente puisqu'elle permet une action rapide des barorécepteurs en cas de surcharge volumique, tout en autorisant une forte récupération de masses sanguine en cas de baisse de pression artérielle. Il faut relever que l'aorte présente de grandes variations de caractéristiques avec l'âge [36]. Si on porte sur un même diagramme pression-volume les courbes correspondant à des sujets d'âges différents, on observe évidemment une augmentation des volumes avec l'âge dans la période de croissance. Cette augmentation toutefois se poursuit après l'arrêt de la croissance par suite d'une distension progressive des parois aortiques. Si le volume aortique à 120 mmHg est de l'ordre de 160 cm³ à 20 ans, il passe à 200 cm³ à 40 ans, et à 230 cm³ à 60 ans. Alors que la variation de volume par augmentation de pression se fait surtout par augmentation de diamètre dans la zone proximale, l'augmentation de volume avec l'âge s'accompagne d'un certain allongement de l'aorte surtout marqué au niveau de la crosse [36]. L'accroissement relatif de volume pour un même accroissement de pression varie avec l'âge. Cet accroissement augmente d'abord rapidement avec l'âge dans la période de croissance, atteint son maximum vers 20 ans, puis décroît progressivement. Il en résulte que du point de vue de l'accroissement relatif de volume, l'aorte d'un enfant se comporte comme une aorte de vieillard mais pas pour les mêmes raisons (voir sous chapitre H4). Un examen détaillé montre que l'élasticité de l'aorte varie perpétuellement de la crosse vers la périphérie en diminuant dans le sens de propagation du sang, l'accroissement relatif de volume pour une même amplification de pression se réduisant de la crosse vers les fémorales. Ceci a une répercussion marquée sur l'évolution morphologique des ondes de pression systolique et pulsée [36].

H.2 Effet de l'élasticité de l'aorte sur la macrocirculation

Dès le début de l'éjection ventriculaire, la pression aortique passe de la valeur minimum diastolique à son maximum systolique. Cette augmentation de pression ou pression pulsée est secondaire à un accroissement de volume circulant. De ce fait, une partie du volume systolique est momentanément stockée dans l'aorte et seule une partie du volume éjecté parvient à la périphérie durant la systole. Pendant la diastole, la baisse de pression aortique s'accompagne de l'évacuation périphérique du volume restant emmagasiné. Il en résulte que le débit périphérique, quoique toujours pulsé, ne présente pas le caractère saccadé qu'il possède juste à la sortie du VG. L'aorte (et à un moindre degré les artères en général) régularise le débit circulatoire en modifiant l'onde de débit cardiaque et amortissant les surpressions. Cet effet est généralement connu sous le nom d'effet « Windkessel », mot allemand signifiant « réservoir d'air » et rappelant l'analogie du fonctionnement de l'aorte avec le fonctionnement du réservoir placé au refoulement des pompes à piston pour en réduire les pulsations (**Figure 3**). Ce comportement « Windkessel » qui est de grande importance dans la population pédiatrique est à l'origine d'une pression pulsée moins bien corrélée au VES [40] est à la base d'un groupe de méthodes de mesures de débit s'appuyant sur les caractéristiques mécaniques de l'aorte et sur l'enregistrement des pressions centrales. En effet, sachant que l'aorte par sa distension accumule une partie du volume sanguin éjecté lors de la systole, il est possible de déterminer le volume systolique à partir des enregistrements de pression, si on connaît les caractéristiques de déformation élastique de l'aorte du sujet examiné (méthode de Frank et Welzer-Boger).

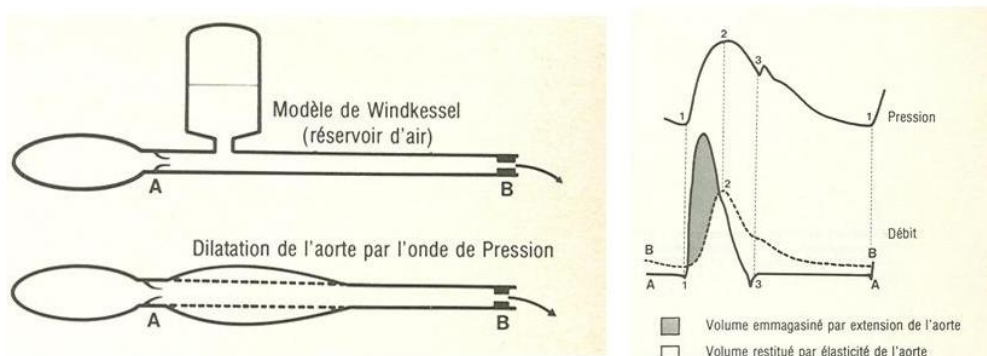


Figure 3 : schéma qui reproduit le modèle de fonctionnement d'un vaisseau artériel qui stocke une partie du volume systolique dans l'aorte lors de l'éjection et qu'il restitue pendant la diastole (effet « Windkessel ») [36].

H.3 Onde de pression et de débit

Les deux composantes pression et débit de l'énergie hémodynamique présentent une variation périodique résultat de la combinaison de la systole ventriculaire avec l'effet de la déformation élastique du réseau aortique et artériel. Si on enregistre en fonction du temps les variations de ces deux grandeurs en un point du système aorto-artériel, on obtient des tracés auxquels on a donné le nom d'onde de pression. L'allure de ces tracés varie avec la position du point d'observation. La brusque variation protosystolique donne une forte montée, aussi bien en pression qu'en débit, puis les valeurs diminuent durant la période ultérieure pour rejoindre les niveaux diastoliques et leurs variations. Indépendamment de ces enregistrements en fonction du temps, on peut considérer à un instant donné la répartition des grandeurs le long du système vasculaire (et en particulier le long de l'aorte). On constate l'existence d'une répartition spatiale de la pression et une répartition correspondante de la déformation élastique du vaisseau. L'observation à des instants différents montre que le phénomène se propage à une certaine vitesse. Finalement l'écoulement aortique ou artériel donne lieu à des variations de pression (donc de déformation) et de débit en fonction de l'espace et du temps. Ces cinq grandeurs sont liées par un ensemble de fonctions périodiques; les représentations habituelles qu'on en donne se ramènent en général à deux grandeurs seulement pour des raisons de facilité pratique d'enregistrement ou de figuration. La représentation la plus courante sera constituée pour la grandeur pression (ou pour le débit) par un ensemble de courbes de variation en fonction du temps, chaque courbe correspondant à un point différent du système vasculaire; mais on ne perdra pas de vue que l'évolution de la déformation de l'aorte est un phénomène concomitant essentiel généralement passé sous silence. L'examen des courbes de pression, par exemple, révèle une évolution progressive de l'onde de pression depuis la sortie du ventricule vers la périphérie. On observe ainsi dans le sens du courant, un accroissement de l'amplitude, une modification de l'onde dicrote, un arrondissement du dessin (**Figure 4**). Les courbes de débit présentent au contraire une diminution de l'amplitude et un élargissement de l'onde.

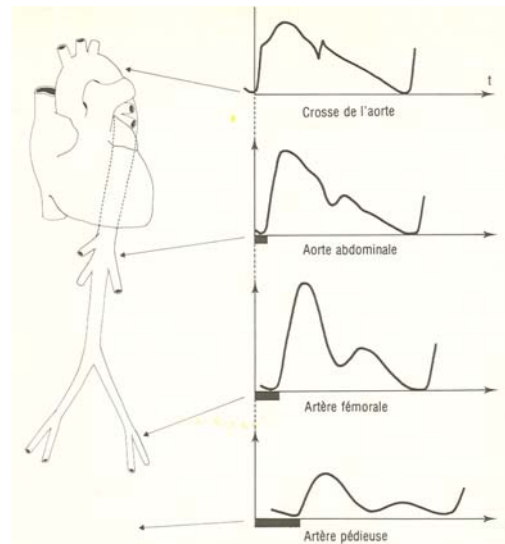


Figure 4 : schéma qui reproduit l'évolution de l'onde de pression artérielle à diverses localisations. Le segment noir qui accompagne chaque onde systolique représente le décalage dans le temps de la montée en pression en un point donné par rapport à la montée en pression dans la crosse de l'aorte. Ce décalage traduit la vitesse de propagation de l'onde de pression [36].

Onde de pression et onde de déformation vont de pair, toutes deux se propagent le long de l'aorte et des artères à une vitesse qui dépend des caractéristiques élastiques des parois. L'onde de débit constitue un phénomène différent dont la propagation n'est pas directement liée à celle de l'onde de pression; un exemple typique le prouve: par clampage périphérique d'une artère, on peut observer la propagation d'une onde de pression en l'absence de la propagation d'un débit. L'onde de débit en effet est liée à l'écoulement du sang et à la répartition longitudinale de l'énergie, l'onde de pression est liée aux déformations élastiques de la paroi vasculaire. La vitesse (ou célérité) de propagation de l'onde de pression a été étudiée et calculée par de nombreux auteurs. La formule de Korteweg et de Frank en donne une expression facilement applicable au système vasculaire en utilisant des déterminants que sont la vitesse de propagation, l'élasticité de la paroi vasculaire (module de Young), le diamètre intérieur du vaisseau, et la masse spécifique du sang. Pour un même sujet, la vitesse de propagation va en croissant de la crosse de l'aorte vers la périphérie jusqu'aux artères moyennes. En dépit de cette évolution, on peut définir approximativement une valeur moyenne pour l'aorte entre la crosse et l'embranchement iliaque, cette valeur augmentant avec l'âge. La vitesse de propagation de l'onde peut être mesurée directement sur le sujet in vivo par enregistrement simultané de l'onde de pression carotidienne (reflet fidèle de l'onde à la crosse) et au niveau fémoral. On observe effectivement un décalage très net de temps entre les instants de la montée systolique rapide. Connaissant la distance entre les deux enregistrements, on en déduit la vitesse de propagation; cette technique est utilisée dans la

méthode de Broemser-Ranke pour la détermination du débit cardiaque. Certaines maladies, telle que l'artériosclérose, en modifiant les caractéristiques élastiques de la paroi aortique, modifient les ondes de pression et la vitesse de propagation (mesure du risque vasculaire par cette méthode ; « SphygmoCor Pulse Wave Velocity » ; AtCor Medical, Sydney, Australia). Le durcissement de la paroi et l'accroissement du module d'élasticité qui en résulte provoquent un accroissement de la vitesse de propagation ainsi qu'un accroissement important de l'amplitude de l'onde de pression. L'hypertension provoque un effet analogue en reportant le fonctionnement hémodynamique dans la zone de haute pression pour laquelle la caractéristique pression volume présente une forte pente [41].

H.4 Réflexion - période propre aortique – impédance

On connaît le phénomène mécanique de la réflexion d'une onde en propagation sur un obstacle ou une résistance. Ce phénomène de réflexion en donnant une onde de retour provoque par combinaison avec l'onde incidente, la formation d'une l'onde stationnaire fixe [36]. De tels phénomènes accompagnent la propagation des ondes élastiques et de pression aortique. L'onde incidente partant de la crosse de l'aorte se propage en direction de la périphérie; elle rencontre au niveau de la fémorale une résistance relative qui provoque la réflexion d'une partie de l'énergie incidente, cependant que la propagation se poursuit dans l'artère. Sous l'effet de cette réflexion, une onde réfléchie remonte vers la crosse et se combine avec l'incidente pour donner une onde stationnaire. C'est à un tel phénomène que sont dues l'amplification de l'onde et l'évolution de l'onde dicrote. La combinaison de la position de la zone de réflexion et des caractéristiques élastiques de l'aorte conduit à la formation d'une vibration propre de l'aorte. La période propre de l'aorte se mesure sur les enregistrements de pression par la durée qui sépare le maximum systolique du maximum dicrote. De nombreuses observations ont montré que la période propre de l'aorte était fréquemment égale à la moitié de la période cardiaque, en sorte qu'il existe une résonance entre fréquence cardiaque et fréquence propre de l'aorte. Ce phénomène qui contribue à la fermeture brutale et efficace de la valve aortique est partiellement responsable de l'évolution morphologique de l'onde le long du trajet vasculaire. En liaison avec les phénomènes de propagation d'onde, on peut définir un nombre caractéristique sans dimension, rapport de la distance parcourue par l'onde au cours d'une période cardiaque rapportée à l'étendue de l'aorte. Il est tout à fait remarquable de

constater que ce nombre garde à peu près la même valeur de 8 à 10 chez tous les animaux, quelle que soit leur taille. Cette particularité montre que l'adaptation de résonance de l'aorte au cœur est respectée dans tous les cas, et que l'adaptation à la taille se fait surtout par la fréquence cardiaque, la vitesse de propagation variant assez peu.

Suivant un procédé mathématique classique, on montre qu'une onde telle que l'onde artérielle peut être décomposée en une somme d'ondes élémentaires ou harmoniques, dont les fréquences sont des multiples les unes des autres. La résistance (au sens hémodynamique) varie avec la fréquence de l'onde considérée. Pour l'étude de ces phénomènes, on est amené à introduire une généralisation de la notion de résistance ou rapport instantané de la chute de pression au débit (ces deux grandeurs variant à chaque instant). On donne le nom d'impédance à cette notion plus générale qui permet d'introduire la fréquence du phénomène ou le concept d'alternance (cycle) ou de pulsatilité par opposition au débit continu. La résistance au sens habituel du mot n'est qu'un cas particulier de l'impédance ou valeur vers laquelle tend l'impédance lorsque la fréquence tend vers zéro. La notion d'impédance n'est donc à introduire que dans une analyse fine des phénomènes hémodynamiques [36].

Les grandes artères jouent aussi un rôle important pour réduire les oscillations de pression résultant du caractère intermittent de l'éjection ventriculaire, pour permettre finalement aux artéioles et aux capillaires d'être perfusées pendant tout le cycle cardiaque à une pression quasiment constante. Cela est possible comme on la déjà vu grâce à l'élasticité de la paroi artérielle qui permet qu'approximativement uniquement 40% du VES soit transmis directement à la périphérie (effet « Windkessel »). En effet, le reste du volume distend les artères qui retrouvent leur diamètre habituel en chassant le sang en périphérie pendant la diastole. De ce fait, lorsque la distensibilité artérielle est amoindrie, comme cela arrive par exemple au cours du vieillissement ou de maladie systémique, l'amortissement de l'onde de pression est diminué. Et dans ces conditions on assiste à une élévation préférentielle de la pression artérielle systolique associée à une augmentation de la fraction du volume d'éjection qui se dirige directement à la périphérie pendant la systole. Dans ces circonstances, la perfusion d'un organe et/ou tissus peut être endommagée par le fait que la physiologie macro- et microcirculatoire de l'organe est perturbée [42, 43]. Une rigidité accrue de la paroi artérielle tend également à augmenter la pression artérielle systolique en accélérant la vitesse de propagation de l'onde de pouls. La forme de l'onde de pouls est déterminée par deux

composantes. L'une dépend de la contraction ventriculaire et l'autre, moins importante, d'ondes de réflexion remontant l'arbre artériel, en provenance de points où la résistance à l'écoulement change brusquement (embranchements vasculaires notamment). En cas de perte de l'élasticité de la paroi artérielle, la vitesse de propagation de l'onde de pouls vers la périphérie s'accélère, de même que celle des ondes de réflexion. Ainsi, le retour prématuré des ondes de réflexions dans l'aorte peut survenir à la fin de la systole, avec comme résultat, une augmentation de la pression systolique. Pas étonnant, dans ce cas, que la pression systolique centrale (aortique) puisse être, en réponse à l'amplification liée aux ondes réfléchies, plus élevée dans certains cas que la pression humérale ou radiale [41]. Dans le cas de patients âgés, aux antécédents d'hypertension artérielle systémique et au bénéfice d'une perfusion de vasopresseurs aux soins intensifs en raison d'un état de choc, cette situation peut être à l'origine de valeurs cibles de pression artérielle moyenne plus élevées que nécessaire et au prix d'une sur-médication possiblement délétère. Par ailleurs, la corrélation entre pression pulsée et VES devient variable dans ces conditions.

J. Détermination de la caractéristique pression-volume d'un élément vasculaire veineux

En réanimation, un des axes thérapeutiques majeurs de l'insuffisance circulatoire repose sur l'augmentation du volume sanguin circulant afin d'augmenter la précharge cardiaque après amorçage du RVen [44]. Généralement considéré comme un simple réseau de retour, le système veineux tient une place négligeable dans la plupart des traités de physiologie et d'hémodynamique [36]. Le rôle effacé qu'on lui fait jouer ne tient pas compte de tous les aspects subtiles de sa fonction [45, 46]. Le caractère dominant est certainement le régime de faible pression, ainsi que les faibles vitesses d'écoulement qui lui sont liées. Conséquence directe de cette combinaison, les parois des vaisseaux sont minces et souples puisqu'elles n'ont que de faibles efforts à supporter et les diamètres et par suite les volumes sont grands puisque les vitesses sont faibles. De là découlent d'une part une grande extensibilité, d'autre part une grande capacité de stockage [47, 48]. Dès lors, à la fonction de retour, va s'adjoindre une fonction capacitive d'accumulation variable de la masse sanguine [46] dont le rôle est considérable dans les mécanismes de régulation circulatoire en cas de choc hémorragique [37] ou d'hypertension abdominale [49, 50].

Le cheminement des veines est souvent parallèle à celui des artères correspondantes, les deux vaisseaux étant côte à côte réunis dans une même gaine fibreuse. Certains trajets comportent non pas une mais deux veines pour une même artère et disposées de part et d'autre de cette dernière, disposition expliquant et traduisant l'inégalité de vitesse entre les deux systèmes. Si dans ses grandes lignes le réseau veineux est sensiblement calqué sur le réseau artériel, il présente toutefois des différences remarquables. Alors que le réseau artériel est ramifié et comporte des branches collatérales avec un aspect maillé qu'au niveau de la périphérie, le réseau veineux par contre possède un aspect maillé beaucoup plus accentué et même fondamental sur certains territoires. Le caractère maillé du système veineux sous-cutané est particulièrement visible et remarquable. Ces ensembles maillés très denses et assez anarchiques, auxquels on donne le nom de plexus veineux, drainent certaines parties du corps; la région pelvienne étant un exemple caractéristique. Des réseaux très maillés également s'observent au voisinage des territoires cutanés, normalement soumis à des pressions répétées: face inférieure du pied, intérieure de la main; ici le rôle de suppléance temporaire est évident et compense les oblitérations dues aux compressions. La surabondance naturelle du réseau veineux invitera souvent aux chirurgiens d'effectuer des modifications très importantes de distribution (traitement des hypertensions portales) ou des prélèvements d'éléments vasculaires à des fins réparatrices sur une autre partie du système vasculaire (curages vasculaires de chirurgie maxillo-faciale), et ceci sans préjudice pour le drainage veineux général .

Comparativement aux artères, les veines présentent au même étage du réseau des diamètres plus grands et des épaisseurs de paroi plus faibles; la différence d'épaisseur va en s'accroissant lorsqu'on se rapproche de la périphérie. Une artériole d'un diamètre intérieur de 30μ aura une épaisseur de paroi de 10 à 20μ par contre une veinule de même diamètre intérieur aura une épaisseur de paroi de 2 à 3μ seulement. La structure en trois couches intima, media, adventice, sera donc moins nette que sur les artères [36]. Les éléments musculaires, très nombreux dans la media artérielle, ne sont plus ici qu'en nombre restreint; on les rencontre sur les grosses veines, mais ils sont quasi absents au niveau des veinules. Par conséquent, on observe un certain tonus veineux au niveau des grosses et moyennes veines, mais pas dans la région post-capillaire proximale, alors que la vasomotricité précapillaire artériolaire distale

est considérable. Relativement aux deux autres couches, l'adventice veineuse est assez développé, mais les structures varient d'une région à l'autre du corps. La présence de valvules est une particularité du système veineux. Ces valvules, d'une forme analogue aux valves cardiaques, se trouvent sur les troncs veineux principaux, avec une prédominance sur les membres. Les valvules sont toutes orientées pour s'ouvrir lorsque le flot sanguin se dirige vers le cœur et se fermer en cas contraire. Dans un réseau à faible vitesse et à faible pression où les influences extravasculaires sont importantes, elles empêchent le reflux sanguin lors des compressions externes dues surtout aux contractions musculaires; elles s'opposent également à ce reflux sous l'effet des forces de pesanteur ou d'inertie. Leur rôle est très important dans le mécanisme du retour sanguin des membres inférieurs; leur mauvais fonctionnement accompagne les troubles fréquents de la circulation de cette partie du corps.

J.2 Caractéristique pression-volume du réseau veineux

Suivant une technique analogue à celle utilisée pour les artères, on peut déterminer expérimentalement les variations du volume interne d'un élément de veine en fonction de la pression. Étant donné la très faible rigidité des parois veineuses, à pression nulle le vaisseau est pratiquement collabé et présente donc un volume interne pratiquement nul. Lorsque la pression interne augmente, à partir de zéro on observe tout d'abord une croissance très rapide du volume correspondant au passage de l'état aplati au vaisseau de section circulaire (**Figure 5**).

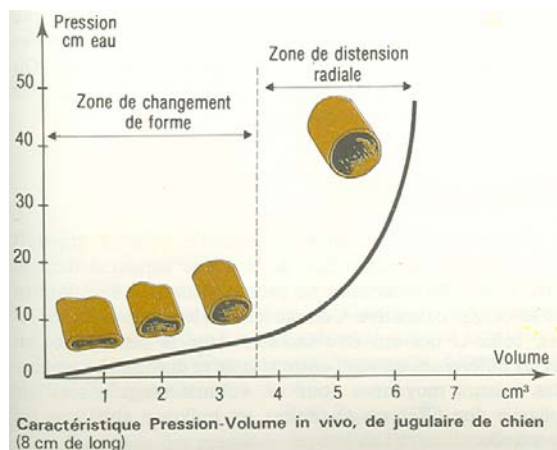


Figure 5 : Graphique traduisant la relation pression-volume d'une jugulaire de chien. Ce schéma objective de façon élégante la frontière entre une zone de changement de forme et une zone de distension radiale. La zone de changement de forme correspond à la zone de précharge dépendance qui caractérise la variation respiratoire du diamètre de veine cave [36]

A partir de cette valeur de pression, qui, suivant les vaisseaux, est de l'ordre de 3 à 7 mmHg, l'aspect se redresse et le volume augmente beaucoup plus lentement avec l'augmentation de pression, car l'accroissement de volume est obtenu alors par la mise en tension et l'allongement de la paroi, et non plus par le simple changement de forme de la section. Suivant un mécanisme analogue à celui des artères, le module d'élasticité augmente avec la pression et la pente de la caractéristique augmente. Comme particularité du système veineux on constate qu'*in vivo* en tenant compte des effets de tonicité, ces modifications sont très sensibles à la température. L'augmentation de température a pour effet de réduire le tonus veineux et par conséquent d'augmenter l'accroissement de volume pour un même accroissement de pression. Une mesure globale de la variation du volume veineux faite sur les membres inférieurs au moyen d'un plethysmographe à eau montre que l'évolution du volume en fonction de la pression reste linéaire; jusqu'à une pression de 20 à 40 cmH₂O, valeur à partir de laquelle l'extensibilité diminue considérablement. La variation due à la température est telle que pour une pression de l'ordre de 80 cmH₂O, le volume veineux des jambes augmente de plus de 200 cc lorsque la température passe de 18° à 44°. A notre connaissance, les conséquences d'un changement de température sur le RVen cave n'ont pas été étudiées chez les patients soumis à des hypothermies thérapeutiques dans le cadre des prises en charges post-arrêt cardio-circulatoires sur fibrillations ventriculaires [51]. La relation pression volume donc d'une veine est tout à fait différente de celle d'une artère de taille comparable (**Figure 6**). En effet c'est ainsi que le volume d'une veine augmente considérablement quand

la pression transmurale (pression effective) s'accroît. Cependant ce phénomène n'est pas tant dû à un étirement de la paroi qu'à une modification de la géométrie de la surface de section quand la pression transmurale augmente.

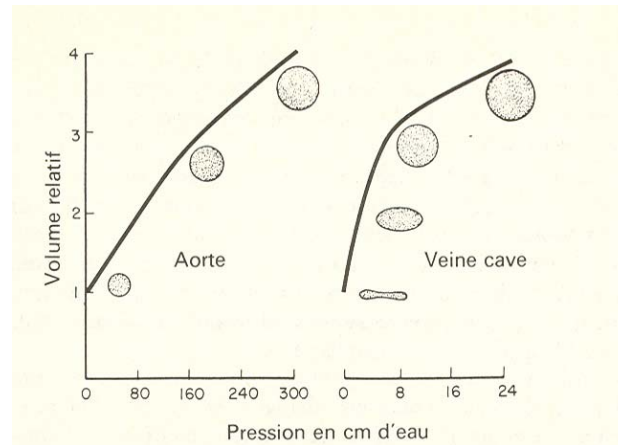


Figure 6 : Comparaison de la courbe volume-pression entre l'aorte et la veine cave. Ce graphique objective que la configuration d'une veine est dépendante de la valeur de sa pression transmurale. [36]

Pour rendre explicite ce concept prenons l'exemple d'une ellipse avec un grand axe de X cm, un petit axe de Y cm et un périmètre de Z cm. Et comparons-la à un cercle de rayon de r qui a le même périmètre: $2r = Z$ cm. Nous trouverons que la surface de section, qui joue un rôle dans la réponse pression/volume du vaisseau, du seul fait de son changement de profil passant de la forme elliptique à la forme circulaire pour une légère augmentation de la pression transmurale, permet une augmentation considérable du volume de sang contenu par unité de longueur. Et ce n'est que lorsque la surface de section est circulaire qu'une augmentation de pression supplémentaire va entraîner un étirement des éléments distensibles de la paroi veineuse. Ce schéma physiopathologique est quotidiennement observé chez les patients de réanimation ventilés avec une pression positive lorsqu'on corrèle la valeur de leur PVC au diamètre de la VCI (**Figure 7**).

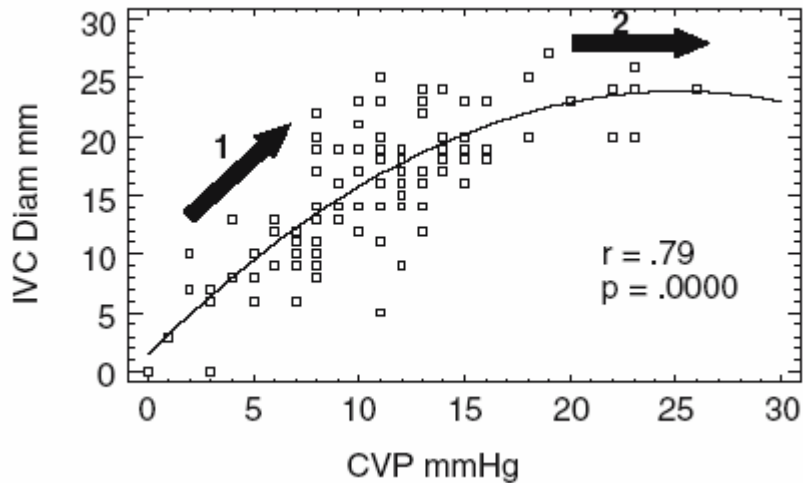


Figure 7 : *Corrélation logarithmique qui lie la pression veineuse centrale (CVP) au diamètre de la veine cave inférieure [52]*

On peut donc voir sur cette figure publiée comme réponse à une correspondance [53] par l'équipe de Jardin [52] que la distensibilité de la veine à partir de ce moment est moindre que celle d'une artère de taille comparable et que la relation qui lie la PVC à la veine cave est une fonction logarithmique. Ce concept qui analyse les possibilités qu'ont les veines à parois fines de se collaber joue un rôle essentiel en permettant des modifications considérables de la capacitance et de la conductance veineuse, en réponse à de très petites modifications de la pression transmurale, tout au moins dans un certain éventail de pression. De plus, la résistance que la veine va offrir à l'écoulement du sang sera elle aussi modifiée par ce changement géométrique du profil veineux. Si par exemple la pression transmurale tombe à zéro ou devient même négative (quand la pression extravasculaire dépasse la pression intravasculaire ; principe d'un ballon de montgolfière sans charge d'air chaud) la veine se collabe complètement et sa résistance à l'écoulement augmente de façon considérable (principe du « starling resistor ») [54]. C'est ce qu'on peut observer dans des veines situées au-dessus et au dessous du niveau du cœur. Au niveau des veines du cou par exemple, elles sont collabées chez des sujets normaux assis ou debout pour des niveaux situés 5 à 10 cm au-dessus de celui du cœur. Chez les patients de réanimation ventilés par pression positif ce phénomène peut être observé au niveau de la veine cave supérieure chez des patients hypovolémiques [55, 56] et au niveau de la VCI en présence d'une hypertension abdominale [49]. L'exemple de ce résisteur de Starling est donné dans la figure ou un tube à paroi mince plein de liquide et relié à un réservoir qui le collabe avec

une pression P quand cette pression à l'extérieur du tube est supérieure ou égale à la pression interne (**Figure 8**). Quand la pression à l'extérieur du tube est inférieure à la pression interne, le tube est distendu par la pression transmurale (pression effective) qui augmente au fur et à mesure qu'on considère des niveaux plus inférieurs avec un volume intravasculaire plus important. De ce fait, le RVen augmente considérablement et la *résistance* opposée par les veines est moindre puisque ces vaisseaux ont alors un profil circulaire. Le concept de « Starling resistor » permet l'explication du principe de « Waterfall » ou « effet chute d'eau » où le débit trans-tube devient indépendant de la pression d'aval [57] (Phénomène expliquant les zones de West I et II pulmonaires [58, 59] ou les zones de Takata abdominales [49, 60]).

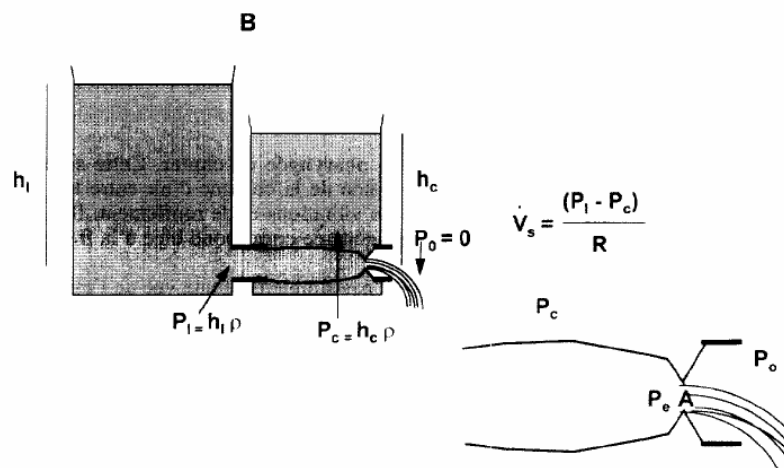


Figure 8 : Schéma objectivant le principe de résisteur de Starling [61]

Au niveau de la veine cave, ce résisteur existe physiologiquement à l'entrée du thorax en respiration spontanée (au niveau jugulaire pour la transition veine cave supérieure et veine cave abdominale pour la transition veine cave sus diaphragmatique). En effet, lorsque la pression intrathoracique devient négative, alors que les pressions au niveau du cou et/ou de l'abdomen sont positives, la veine cave (aux frontières des compartiments thorax-extrathorax) se collabe et augmente sa résistance à l'écoulement du RVen bien que la pression motrice augmente secondairement à la baisse de la pression qui s'oppose à l'écoulement (PVC qui diminue par la dépression intrathoracique). Par ce moyen le débit du RVen atteint son

paroxysme au delà duquel, il ne peut augmenter et cela représente le plateau de la courbe de RVen de Guyton (Voir sous-chapitre J5) .

J.3 Répartition des volumes sanguins au niveau veineux

L'importance de la capacité et de contenance de l'ensemble du territoire veineux apparaît nettement lorsque l'on étudie la répartition de la masse sanguine dans le système circulatoire. Une telle répartition ne peut évidemment être donnée que d'une manière assez approximative. Compte tenu de la continuité avec les cavités cardiaques, celles-ci doivent être incluses dans la répartition, en précisant toutefois les différences existant entre systole et diastole. Par exemple, pour un volume sanguin total de 5 litres, la compliance veineuse moyenne est de $120 \text{ cm}^3/\text{mmHg}$. La compliance, ou variation de volume pour une variation de pression, varie considérablement pour les cavités cardiaques en fonction de l'état de contraction ou de relâchement des fibres musculaires. Alors qu'il n'y a pas de variation de volume veineux systémique entre systole et diastole, une variation nette apparaît du côté veineux pulmonaire, car la circulation capillaire pulmonaire reste pulsatile. En cas d'arrêt circulatoire, il s'établit dans l'ensemble du système une pression moyenne uniforme de l'ordre de 7 mm Hg, la pression moyenne systémique (PMS) [37, 62]. Pour atteindre une pression nulle, il faut réduire le volume sanguin à la valeur indiquée 3780 cm^3 ; ceci est dû à l'élasticité (compliance) moyenne de l'ensemble du circuit. De ce fait l'équation : **Volume circulant – Volume à $p=0$ = Compliance totale x 7 mm Hg.**

En comptant les volumes auriculaires comme des volumes veineux, on constate que 750 cm^3 se trouvent dans le réseau veineux pulmonaire et 3000 cm^3 dans le réseau veineux systémique et splanchnique (Foie et rate) dont un certain volume n'est pas contraint; les 3/4 du volume sanguin sont donc stockés dans le système veineux. Comme en période diastolique 300 cm^3 sont dans les cavités ventriculaires, 900 cm^3 seulement appartiennent à l'ensemble artériel et capillaire. Ces chiffres font nettement ressortir l'importance du système veineux sur la régulation et la répartition du volume sanguin dans des situations d'instabilités hémodynamique comme le choc hémorragique [37] (**Figure 9**).



Figure 9 : Expérimentation d'un choc hémorragique chez le porc qui objective la chute de débit cardiaque et de la SvO₂ après soustraction sanguine (1 flèche) puis la remontée des ces deux paramètres après retransfusion. L'intérêt de cette figure est d'objectiver que la transfusion a commencé entre les 2 flèches et les 3 flèches ce qui prouve que la première correction de débit de SvO₂ est une autotransfusion du porc qui a mobilisé son volume veineux non contraint (Foie, rate, etc....).

J.4 Pression veineuse

La détermination des pressions veineuses présente les difficultés propres à leurs faibles valeurs; il est de ce fait tout à fait nécessaire de préciser ici à quelles pressions on a affaire et de faire une distinction entre les différents éléments responsables des pressions considérées. La pression régnant à l'intérieur d'un vaisseau est la somme de deux composantes: l'une, pression hydrostatique, est indépendante de l'écoulement et ne dépend que de la hauteur de la colonne sanguine située au-dessus du point considéré; l'autre, pression dynamique, dépend de l'écoulement suivant la loi de Poiseuille, on a donc: $P = P \text{ hydrostatique} + P \text{ dynamique}$. La répartition des pressions dépend de l'évolution de ces deux composantes. Les parois des vaisseaux étant soumises à la différence entre pression interne et pression externe, ou pression « transmurale », il convient d'évaluer la répartition des pressions extravasculaires. Si l'élément vasculaire est placé dans un milieu liquide de même densité que le sang, les effets hydrostatiques seront identiques à l'intérieur et à l'extérieur du vaisseau, de telle façon que la pression transmurale représentera alors uniquement la pression dynamique. Si l'élément vasculaire est dans l'air, la pression hydrostatique ne s'exerçant qu'à l'intérieur, la pression transmurale sera égale à la Somme $P \text{ hydrostatique} + P \text{ dynamique}$. En fait, les vaisseaux sont

entourés de tissus qui compensent une certaine partie de la pression hydrostatique, mais cette compensation dépendra de la tonicité de ces tissus. Ceci étant, toute mesure de pression veineuse doit donc tenir compte de la position du point de mesure par rapport à l'ensemble du corps afin de déterminer la part appartenant à l'effet hydrostatique. Dans le cas du système veineux, la composante hydrostatique est souvent très supérieure à la composante dynamique liée à l'écoulement [63]. La composante hydrostatique intervient aussi dans le système artériel, mais elle ne représente qu'une fraction de la pression totale par suite de l'importance de la composante dynamique [63]. Au voisinage du cœur, les valeurs relatives des pressions artérielles et veineuses sont sensiblement les mêmes en position horizontale ou verticale. Mais la pression véritable, au niveau du point de mesure, peut être très différente; par exemple, au niveau du pied, la pression vraie est en surpression par rapport à la pression ramenée à la référence cardiaque, de la hauteur de liquide correspondante. Par contre, au niveau de la veine jugulaire, la pression régnante est en légère dépression par rapport à la pression ramenée à la référence cardiaque. Une observation fine de la veine jugulaire, ou le plus souvent de la paroi veineuse, permet de mettre en évidence des pulsations au rythme de la fréquence cardiaque. Il ne s'agit pas ici, comme pour le pouls artériel, d'un phénomène lié à la pulsativité du courant, car le flux veineux est sensiblement uniforme, mais bien de pulsations transmises par le sang veineux et ayant une origine non veineuse. On peut distinguer un pouls veineux de proximité observable sur certains tronçons veineux situés au voisinage immédiat d'un tronc artériel dont les pulsations sont transmises. Mais le plus fréquemment, le terme de pouls veineux s'applique aux gros troncs veineux voisins de l'oreillette droite. L'évolution des pressions à ce niveau reflète l'évolution des pressions auriculaires dont les principaux accidents sont liés à la contraction auriculaire, au bombement de fermeture des valves tricuspides et à la stase auriculaire en période systolique. L'enregistrement direct de la PVC permet d'expliquer le pouls veineux clinique dans le cas aussi d'une fuite tricuspidiene.

J.5 Retour veineux et modèle de Guyton

Le mode de représentation dont il va être question ici s'appuie sur les variations du débit en fonction de la pression auriculaire considérée soit au niveau ventriculaire, soit au niveau du RVen [19]. On remarquera tout d'abord l'importance du rôle des pressions auriculaires. En

effet, celles-ci représentent d'une part les pressions diastoliques ventriculaires qui commandent l'élongation de la fibre myocardique et par conséquent les possibilités de tension systolique et sont d'autre part sous la dépendance de la compliance veineuse par l'intermédiaire du volume sanguin [64]. Cette façon d'aborder les problèmes circulatoires s'avère assez fructueuse; elle a été développée entre autre par un éminent physiologiste le Professeur Arthur Guyton [65] et va nous permettre de saisir un des aspects fondamentaux du dysfonctionnement circulatoire [66]. L'intérêt de cette méthode est de montrer qu'un désordre attribué classiquement au ventricule est en fait lié à la combinaison inséparable du ventricule et du réseau vasculaire, principalement le RVen [67]. En effet, dans une représentation, pression auriculaire droite en abscisse et débit cardiaque en ordonnée, la caractéristique de fonctionnement du cœur droit est une courbe croissante qui s'infléchit pour les pressions auriculaires élevées comme classiquement représenté par la relation de Frank-Starling qui lie précharge à débit cardiaque [14]. Par rapport à la caractéristique normale, une hyperactivité cardiaque (hypertrophie, excitation sympathique) donne une courbe située au-dessus et une hypoactivité (insuffisance cardiaque) donne une courbe située au-dessous avec un maximum et une branche descendante [14] (**Figure 10**).

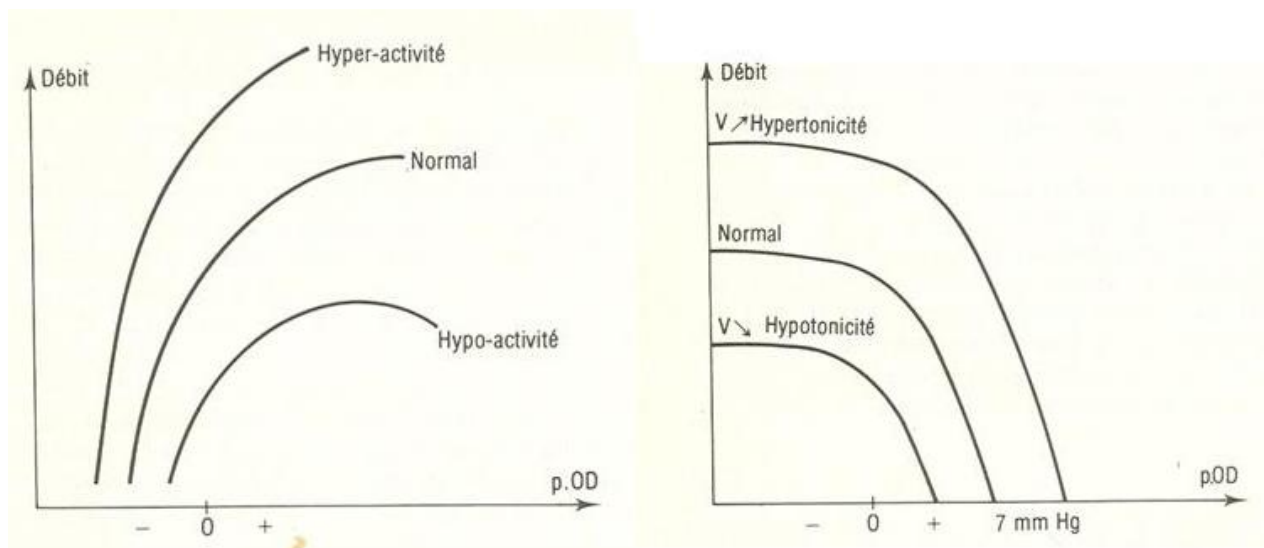


Figure 10 : représentation graphique de la fonction ventriculaire droite (figure à gauche) et du retour veineux cave (figure à droite) avec un aspect normal, hyperactif (stimulation inotrope) et hypoactif (insuffisance cardiaque) [36].

Une même représentation débit-pression auriculaire ou PVC appliquée au RVen systémique fournit une caractéristique de retour, courbe d'abord en palier puis décroissante qui atteint

l'axe des abscisses en un point définissant la pression qui règne dans l'ensemble du système vasculaire à débit nul appelé communément PMS [62, 66, 68]. Cette pression, est positive et de l'ordre de 7 mmHg en normovolémie et en ventilation physiologique (**figure 11**).

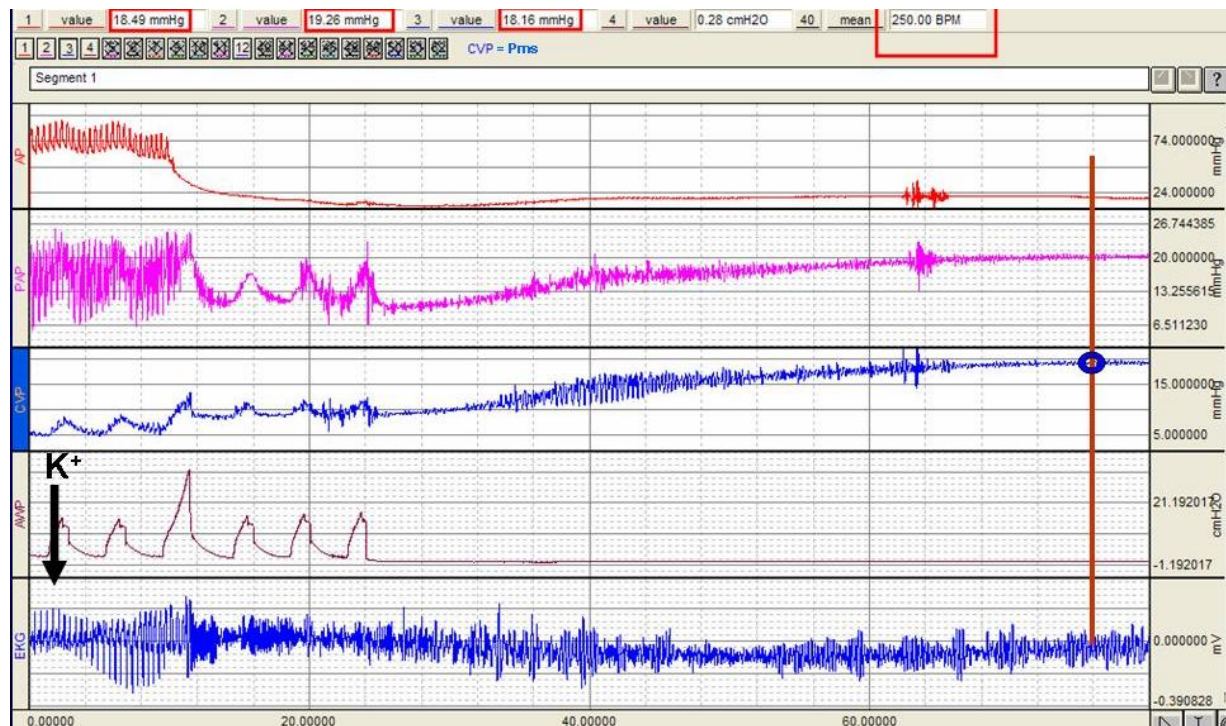


Figure 11 : objectivant en fin d'expérience, un arrêt cardiaque (porc hypervolémique ventilé par pression positive) par injection intraveineuse de potassium. Noter le début de la fibrillation ventriculaire puis la chute de pression artérielle systémique et pulmonaire et l'augmentation de PVC jusqu'à équilibre des 3 pressions à 18,5 mmHg (Pression moyenne systémique).

Une augmentation de la masse sanguine ou une augmentation de la tonicité vasculaire (vasoconstricteur) fournit une courbe située au-dessus de la courbe normale et par conséquent une pression à débit nul plus élevée. A l'inverse, une diminution de la masse sanguine ou de la tonicité vasculaire (vasodilatateur : exemple trinitrine ou propofol) donne une courbe située au-dessous avec une courbe de PMS plus basse. Le fonctionnement du cœur droit se définit par la combinaison de ces deux caractéristiques et par leur point d'intersection pour lequel le débit ventriculaire droit instantané égale le débit de RVen instantané [66]. A chaque point d'intersection des deux ensembles de courbes correspond une condition de fonctionnement particulière. Par exemple en A fonctionnement normal, en B hémorragie avec cœur défaillant, en C transfusion et action d'un tonicardiaque, en D transfusion sur cœur défaillant (le débit est peu augmenté, mais l'accroissement de la PVC traduit une stase veineuse importante) (**Figure 12**).

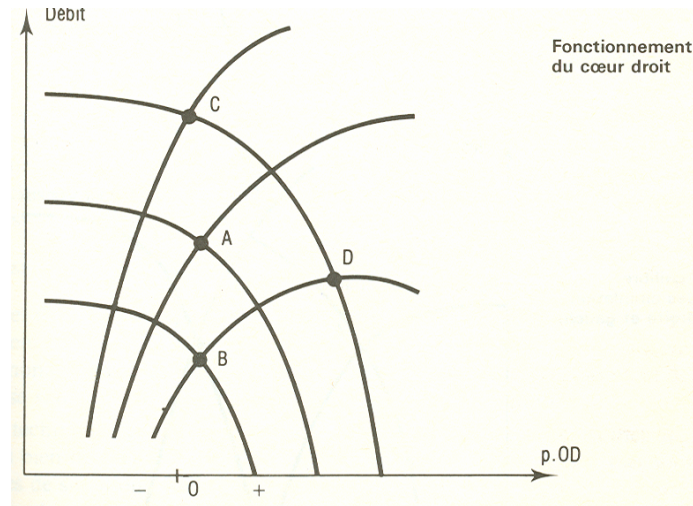


Figure 12 : représentation graphique des combinaisons inséparables des courbes de la fonction ventricule droite et du retour veineux cave à différentes conditions de fonctionnement hémodynamique. Les intersections des 4 points représentés modèlent et symbolisent quatre états différents de la fonction cardiaque (A normal, B hémorragie avec cœur défaillant, C transfusion et action d'un tonicardiaque, D transfusion sur cœur défaillant) [36].

Du fait qu'il ne peut exister de remplissage parachevé du VG sans remplissage réussi du VD [69], on peut aussi tout à fait faire une représentation de l'ensemble du système circulatoire en précisant que les points de fonctionnement du cœur droit et du cœur gauche présentent le même débit puisque le système est en série. Un artifice d'écriture facilite cette représentation en permettant de porter sur un même graphique les caractéristiques des deux circulations. Il suffit pour cela d'inverser le sens des abscisses du circuit gauche et de choisir une échelle de pression auriculaire gauche telle qu'à débit nul soit toujours égale à la PVC à débit nul (puisque dans un tel cas la pression est la même dans tout le système circulatoire) (**voir figure 11**). Par ce moyen, les abscisses à débit nul des deux courbes de RV coïncident. Le graphique présente alors quatre courbes pour un état donné: deux courbes ventriculaires, deux courbes de RVen, les deux courbes de RVen se coupant sur l'axe des abscisses pour le débit nul. Les deux points de fonctionnement A et A' ont une même ordonnée, donc un même débit. Tel est le schéma de l'équilibre circulatoire normal (**Figure 13**).

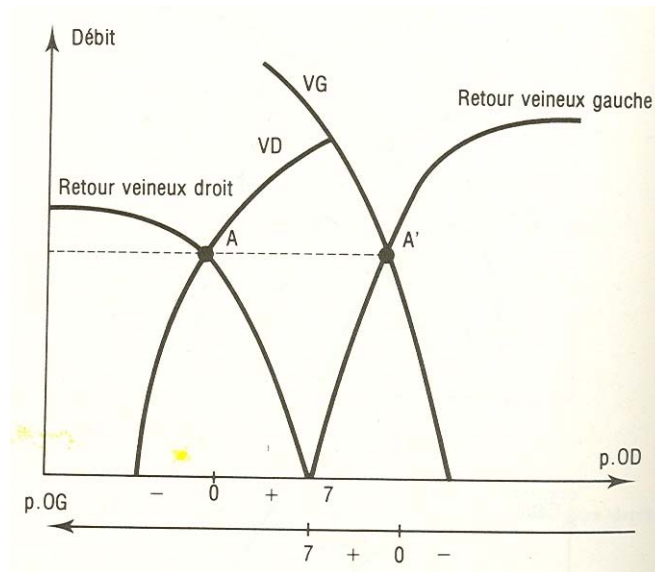


Figure 13 : représentation schématique d'une combinaison de courbes de fonctions ventriculaires et de retours veineux droit et gauche. Les intersections A et A' représentent deux points de fonctionnement à un même débit [36].

Le décalage vers la droite des courbes de RVen montre que la pression PVC augmente et que la pression auriculaire gauche diminue. Cette analyse graphique conduit à l'essentiel des signes cliniques: cas d'une hypertension veineuse systémique post stase veineuse systémique, avec diminution du débit droit et réduction du volume sanguin trans-pulmonaire aboutissant à un déplacement de la masse sanguine du poumon vers le réseau veineux systémique. Ces techniques graphiques ne sont pas de simples curiosités géométriques, mais bien de véritables moyens expérimentaux permettant d'analyser toutes sortes de situations avec le mérite de mettre l'accent sur l'interaction profonde existant entre fonction cardiaque et fonction vasculaire. Néanmoins, cette schématisation mathématique n'est pas toujours une explication rationnelle pour les patients des soins intensifs. En effet, comme on peut le voir dans cet exemple bien précis, il n'est pas dit chez un patient des soins intensifs ventilé par pression positive avec une augmentation de l'impédance ventriculaire droite que l'augmentation de la PVC, suivie de la stase veineuse systémique et de la diminution du débit veineux cave (**Figure 14**) et trans-pulmonaire aient pour conséquence une diminution de la pression auriculaire gauche. Étant donné le phénomène d'interdépendance ventriculaire dans un sac péricardique inextensible la compliance myopéricardique VG dans ce cas diminue ce qui se traduit par une P_{ap} élevée même en l'absence d'un remplissage des cavités gauche optimale [70] !

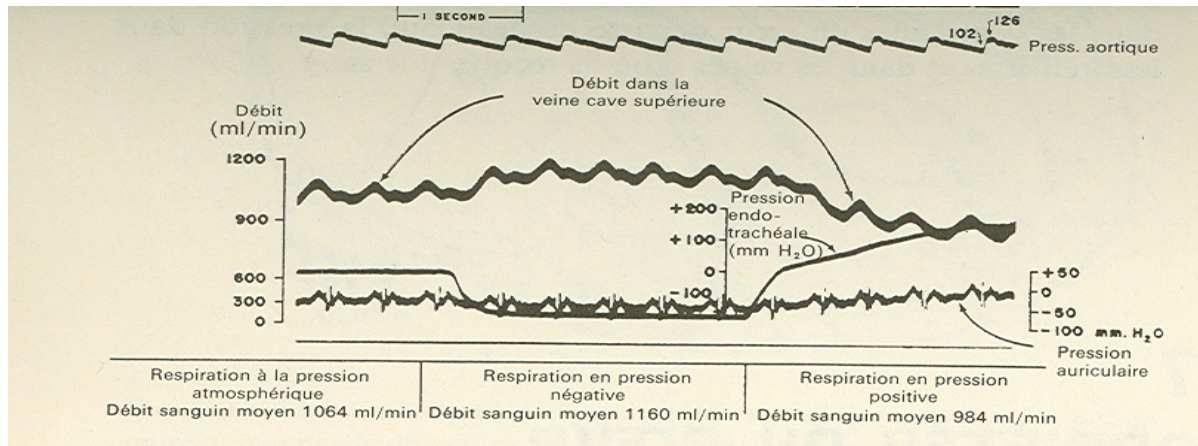


Figure 14 : Partie d'un enregistrement optique objectivant les modifications du débit de la veine cave supérieure pour différentes pressions endotrachéales à thorax fermé. Tracés de haut en bas: pression aortique en mmHg; débit cave supérieure en ml/min; pression endotrachéale en mmH₂O; pression auriculaire droite en mmH₂O [71].

Le RVen, qui dépend essentiellement de l'énergie résiduelle fournie initialement par le cœur et transmise sous forme d'une pression positive depuis les artères par l'intermédiaire des artérioles et des capillaires, peut néanmoins être facilité de façon rythmique par une force d'aspiration exercée par la contraction du ventricule [66, 69]. Le sang passe de l'oreillette vers le ventricule parce que la pression auriculaire est plus grande que la pression ventriculaire. Ce gradient de pression peut être augmenté (et le débit de sang augmenté aussi) soit par augmentation de la pression auriculaire, soit par diminution de la pression ventriculaire (aspiration). Brecher a mis en évidence ce phénomène d'aspiration ventriculaire en montrant qu'on pouvait enregistrer des pressions ventriculaires inférieures à la pression atmosphérique en fermant de façon temporaire l'orifice tricuspide [72, 73]. Dans les circonstances normales, le RVen à partir de la veine cave augmente à chaque contraction ventriculaire (**Figure 15**). Ce phénomène est à l'origine du concept développé par Levy qui stipule que le cœur droit contrôle le RVen en abaissant la PVC [19, 48].

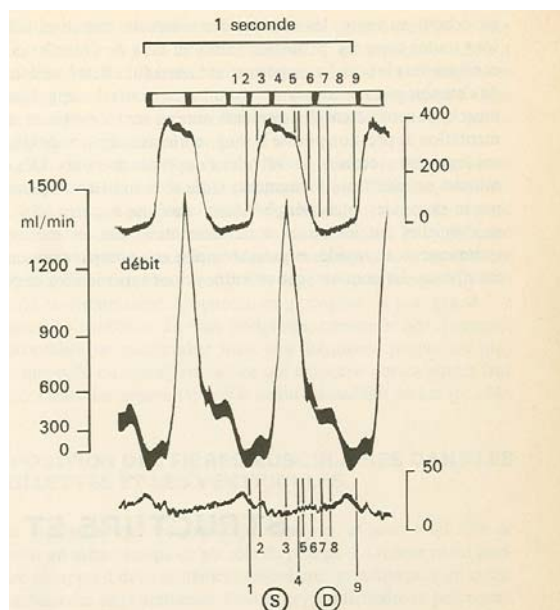


Figure 15 : Débit cave à différent moment du cycle cardiaque (thorax ouvert). De haut en bas, Pression ventriculaire droite en mmH₂O, débit cave en ml/min pression veineuse centrale en mmH₂O. 1 à 9 indiquent des phases de systole (1,2,3, 4) et de diastole (5,6,7,8,9) [72].

Le RVen au niveau du compartiment abdominal est bien plus complexe à étudier qu'au niveau thoracique. En effet, la distension veineuse au niveau de l'abdomen en réponse à des modifications de position est moins importante du fait de l'augmentation simultanée de la PIA faisant suite à une modification de la géométrie du diaphragme [49, 60, 74, 75]. Le contenu abdominal se comporte comme si l'abdomen était rempli de liquide. Dans un contexte physiologique, la pression dans les veines abdominales dépasse la pression du contenu intra-abdominal de 4 à 8 mmHg, quelle que soit la position du corps (**Figure 16**). Même en cas d'augmentation volontaire de la pression intra-abdominale (PIA), comme au cours d'effort de défécation, et bien qu'alors les veines abdominales soient comprimées, le sang ne peut refluer vers les membres inférieurs du fait de l'existence de valvules dans les veines iliaques et fémorales.

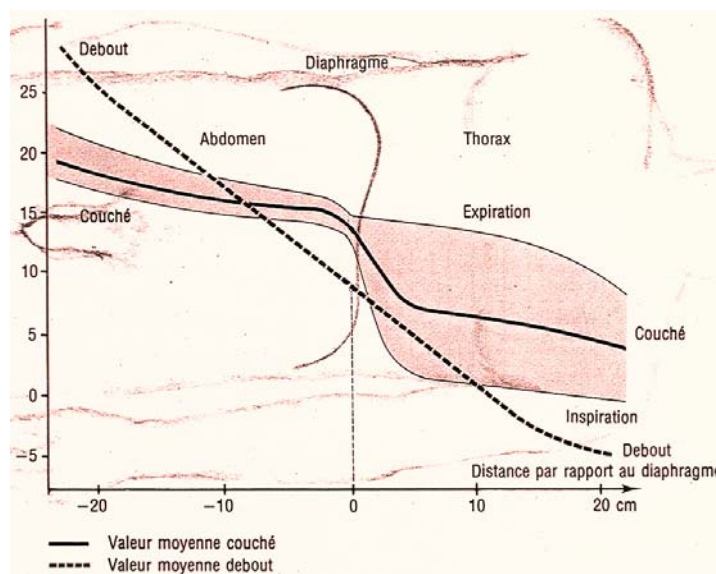


Figure 16 : Influence de la position du corps et de la respiration sur la pression cave. La chute de la PVC à l'inspiration au dessus du diaphragme s'accompagne d'une augmentation du débit cave [36].

Dans le contexte du patient des soins intensifs, la ventilation par pression positive et la possibilité d'une pathologie abdominale primaire ou secondaire à l'origine d'une hypertension intra-abdominale (HIA) peuvent avoir des effets prépondérants sur le RVen cave. En effet, la PIA est la pression extramurale de la VCI et donc elle détermine indirectement son calibre et par conséquent son débit. Dans certaines conditions où cette pression excède la pression intramurale, cela entraîne un aplatissement de la veine [76] et le RVen n'est plus guidé par la pression auriculaire droite qui fait dos « back pressure » au RVen (pression de sortie) comme décrit par Guyton [66] mais par la pression abdominale avec la survenue du phénomène de chute d'eau « vascular waterfall » [49, 50, 77]. Dans ce cas, la pression motrice du RVen cave n'est plus la différence entre la PMS et la PVC mais la différence entre la PMS et la pression abdominale (pression de fermeture critique) [57]. Cette pression de fermeture critique est la pression transmurale la plus faible capable de maintenir la VCI ouverte (pression d'ouverture) [78]. Dans cette situation le débit cave inférieur à l'entrée de l'oreillette droite est indépendant de la PVC (de la hauteur de la chute d'eau « waterfall ») (**voir Figure 8**).

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

J.6 Pression veineuse centrale et retour veineux (**article 1**) [19]

L'auteur de la présente thèse s'est attaché à discuter la question de la validité de la mesure de la PVC (pression auriculaire droite) comme un index valide ou non du RVen [19, 47, 48, 66]? Cette question est débattue depuis longtemps au sein de la communauté des physiologistes cardio-vasculaires, sans être vraiment résolue. En particulier, la question de savoir si la PVC est un déterminant ou une conséquence du RVen demeure largement discutée. Cette revue de la littérature permet d'éclaircir la relevance clinique de la variation respiratoire de la PVC comme indice de RVen chez les patients ventilés mécaniquement [8].

CHEST[®]

THE CARDIOPULMONARY
AND CRITICAL CARE JOURNAL

FOR PULMONOLOGISTS, CARDIOLOGISTS, CARDIOTHORACIC SURGEONS,
CRITICAL CARE PHYSICIANS, AND RELATED SPECIALISTS

Right Atrial Pressure: Determinant or Result of Change in Venous Return?

Karim Bendjelid

Chest 2005;128;3639-3640

DOI: 10.1378/chest.128.5.3639

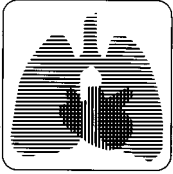
This information is current as of November 24, 2005

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/128/5/3639>

CHEST is the official journal of the American College of Chest Physicians. It has been published monthly since 1935. Copyright 2005 by the American College of Chest Physicians, 3300 Dundee Road, Northbrook IL 60062. All rights reserved. No part of this article or PDF may be reproduced or distributed without the prior written permission of the copyright holder. ISSN: 0012-3692.

A M E R I C A N C O L L E G E O F
 C H E S T
P H Y S I C I A N S



critical care reviews

Right Atrial Pressure*

Determinant or Result of Change in Venous Return?

Karim Bendjelid, MD, MS

According to the concept of Guyton, cardiac output is largely controlled by venous return, which is determined by the difference between mean systemic venous pressure and right atrial pressure. In the analysis of the venous return curve, other authors have suggested that right atrial pressure is the dependent variable and venous return is the independent variable (right atrial pressure decreased because cardiac output increased). The present report analyzes this historical debate, which has already lasted > 50 years. (CHEST 2005; 128:3639–3640)

“There are two kinds of truth, small truth and great truth. You can recognize a small truth because its opposite is a falsehood. The opposite of a great truth is another truth”

Niels Bohr (1885–1962)

One of the definitions of physiology is that it is “the science of how the body works.” The key to obtaining a full understanding of the human circulatory function is the determination of its autoregulation. In the steady state, the traditional teaching is that pulsatile BP is the result of cardiac function (output), and vascular structure and function (large vessel compliance and peripheral arterial resistance). As cardiac output must equal venous return, a decrease in cardiac output means a decrease in venous return.¹ Since this has been taught to three generations of intensivists, venous return is defined as the result of a constant mean circulatory pressure (*ie*, pressure under the condition of no flow) and an independently variable “back pressure” right atrial pressure.² The venous return-right atrial pressure illustration was used to argue that venous return increases because right atrial pressure decreases,

given a constant mean circulatory pressure.³ Stated in this way, right atrial pressure-mean circulatory pressure is the gradient for venous return (driving force).^{3–5}

After a theoretical analysis, with the development of a mathematical model, Levy⁶ questioned the statement that venous return increases because of a decrease in right atrial pressure. Using a mathematical model, he suggested that in the analysis of the venous return curve, right atrial pressure is a dependent variable and venous return is an independent variable (*ie*, right atrial pressure decreased because cardiac output increased).⁶ Experimental animal results have also come to the same conclusion.⁷ Even Guyton⁴ noted that in the animal an inverse change in right atrial pressure was observed when he induced a change in the cardiac output by use of an artificial pump, in the absence of the collapsible tube (*ie*, Starling resistor). In the absence of cardiac dysfunction, venous return is more essential in determining cardiac output than the pump itself. However, when venous return and cardiac output are not identical (for short periods of time), and the total vascular volume is fixed, the difference is made up by a reciprocal exchange of volume between compliant compartments.⁸ In this situation, the illustration of venous return-right atrial pressure that was used to argue that venous return increases because right atrial pressure decreases, given a constant mean circulatory pressure,³ could be questioned. Indeed, the switch in vascular volume between compliant

*From the Surgical Intensive Care Division, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland. Manuscript received March 29, 2005; revision accepted March 30, 2005.

Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Correspondence to: Karim Bendjelid, MD, MS, Chef de Clinique Scientifique, Surgical Intensive Care Division, Geneva University Hospitals, CH-1211 Genève 14, Switzerland; e-mail: Karim.Bendjelid@hcuge.ch

compartments affects mean circulatory pressure, right atrial pressure, the resistance to venous return, and ultimately venous return.⁹ Stated in this way, right atrial pressure-mean circulatory pressure should be the pressure gradient caused by flow rather than the gradient for venous return.⁶

When cardiac output increases, venous pressure decreases because the venous reservoir is depleted. As stated by Levy,⁶ the development of a mathematical model is an abstraction, and hence the assignment of dependent and independent variables may be arbitrary. Thus, right atrial pressure may be the consequence of the cardiac flow value around the circuit. In a review article, Tyberg⁹ demonstrated how changing venous tone modulates cardiac output both in physiologic conditions and in disease states. Preferring the interpretation of Levy,⁶ Tyberg⁹ has extended his concepts and developed a modified pressure-volume mode of circulation.⁹ Also, in the hope of clarifying this issue, Brengelmann⁸ reexamined this question through a review of the original experiments on venous return. He emphasized the fact that Guyton et al⁵ did not record venous return in dynamic states but that their data were all taken from steady states. In a different experimental preparation (from the one employed by Guyton et al⁵), he maintained a fixed blood volume to illustrate the consequences of and the differences between dynamic and steady-state conditions.⁸ This experiment indicated that an increase in right atrial pressure causes increased cardiac output in the cardiac subdivision and that an increase in cardiac output causes decreased right atrial pressure in the vascular subdivision.

The role of the normal heart in regulating cardiac output is to lower right atrial pressure, allowing better drainage of blood from the compliant veins and venules,^{1,10} which means that venous return and right atrial pressure are dependent variables. This statement is in agreement with the relatively more recent point of view given by Guyton when reviewing the article by Levy⁶ (see the editors' note at the end of the article). For Guyton, the question "is right atrial pressure the stimulus (independent variable) and the cardiac flow the response (dependent variable) or vice versa" is not a good question. The independent variables are such factors as heart rate, contractility, and the resistance and capacitance of each segment of the circulation.¹¹ Considering re-

flexes and hormones, even the independent variables cited above become dependent variables. Therefore, both right atrial pressure and venous return are dependent variables,¹¹ and both may be displayed on the horizontal axis or the vertical axis.

When teaching, the senior lecturer has to choose a particular way of describing the relationship between two dependent variables in order to avoid confusing medical students.¹² We may expect that the question of what would happen to cardiac output if the venous pressure value changed equals what would happen to the venous pressure if the cardiac output changed, as the two variables are dependent and interdependent. Therefore, we imagine that Guyton has not imposed plots of these open-loop relationships of two variables. He has preferred one question in regard to another. He has made the choice of a teacher.¹³

REFERENCES

- 1 Magder S. More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998; 24:651-653
- 2 Vignon P. Evaluation of fluid responsiveness in ventilated septic patients: back to venous return. *Intensive Care Med* 2004; 30:1699-1701
- 3 Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 1955; 180:463-468
- 4 Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35:123-129
- 5 Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189:609-615
- 6 Levy MN. The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. *Circ Res* 1979; 44:739-747
- 7 Grodins FS, Stuart WH, Veenstra RL. Performance characteristics of the right heart bypass preparation. *Am J Physiol* 1960; 198:552-560
- 8 Brengelmann GL. A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol* 2003; 94:849-859
- 9 Tyberg JV. How changes in venous capacitance modulate cardiac output. *Pflugers Arch* 2002; 445:10-17
- 10 Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Crit Care Med* 1998; 26:1061-1064
- 11 Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34:13-46
- 12 Michael JA. Students' misconceptions about perceived physiological responses. *Am J Physiol* 1998; 274:S90-98
- 13 Hall JE, Cowley AW Jr, Bishop VS, et al. In memoriam: Arthur C. Guyton (1919-2003). *Physiologist* 2003; 46:126-128

Right Atrial Pressure: Determinant or Result of Change in Venous Return?

Karim Bendjelid

Chest 2005;128;3639-3640

DOI: 10.1378/chest.128.5.3639

This information is current as of November 24, 2005

Updated Information & Services	Updated information and services, including high-resolution figures, can be found at: http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/128/5/3639
References	This article cites 13 articles, 6 of which you can access for free at: http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/128/5/3639#BIBL
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml
Email alerting service	Receive free email alerts when new articles cite this article sign up in the box at the top right corner of the online article.
Images in PowerPoint format	Figures that appear in CHEST articles can be downloaded for teaching purposes in PowerPoint slide format. See any online article figure for directions.

A M E R I C A N C O L L E G E O F



P H Y S I C I A N S

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

J.7 Pression veineuse centrale et diamètre de la veine cave inférieure (**article 2**) [79]

Le diamètre de la VCI (DVCI) mesuré en échographie transthoracique a déjà été proposé comme indice pour estimer la PVC [80]. En effet, les dimensions de cette veine peuvent être mesurées par voie sous costale car visualisée comme un espace libre d'écho se trouvant à une profondeur de 6 à 15 cm de la paroi abdominale [81, 82]. De ce fait, chez les patients de réanimation sous ventilation par pression positive, la mesure échographique du DVCI devient une méthode non invasive qui comporte un intérêt certain [83] du fait que la mesure de la pression artérielle pulmonaire au moyen de l'écho-Doppler nécessite l'estimation d'une valeur de PVC. Néanmoins, peu d'études ont été réalisées chez des patients ventilés mécaniquement pour quantifier la précision de cette estimation [52]. En effet, Lichtenstein *et al* [83] ont trouvé une bonne corrélation entre le DVCI et la PVC ($r=0.78$, $p=0,0001$) dans un échantillon de 60 patients, dont 55 bénéficiaient d'une ventilation mécanique, avec dans cette étude un DVCI mesuré par voie sous costale en décubitus dorsal. A l'opposé, Jue *et al* [84] ont trouvé une corrélation plus faible ($r=0.58$) chez 49 patients sous ventilation mécanique en décubitus dorsal. Cette voie sous costale se prête bien à l'analyse échographique aux soins intensifs avec une faisabilité de 95% dans une étude prospective de 175 patients [85]. En effet, elle ne nécessite pas de décubitus latéral gauche et est réalisée chez des patients en décubitus dorsal.

Chez les patients ventilés par pression positive, le niveau de la PVC est déterminé par la distensibilité des gros troncs veineux intrathoraciques et par la quantité de sang qu'ils contiennent que l'on assimile à la précharge du VD. Ce RVen systémique se fait par un écoulement continu et non pulsatile, variant avec les cycles respiratoires et cardiaques [86]. La valeur de la PVC est en relation directe avec la pression extramurale, c'est à dire la pression qui s'exerce à l'extérieur des cavités cardiaques et du vaisseau cave. Cette pression est assimilée le plus souvent à la pression pleurale et exceptionnellement à la pression péricardique en cas d'épanchement du péricarde [87]. Or, la VCI intrathoracique est quasi virtuelle vu que seulement le premier centimètre se trouve en position thoracique [76, 88] et que sur toute son étendue, le vaisseau est en position abdominale. En se basant sur ce concept, nous avons réalisé une étude mécanistique pour expliquer les résultats divergents entre les

différentes études de Lichtenstein et Jue [82-84] et déterminer les facteurs qui peuvent influencer la robustesse du lien entre les valeurs PVC-DVCI. Dans ce travail, publié dans la revue JASE en 2002 [79], nous avons montré que le DVCI était corrélé à la PVC chez des patients placés en ventilation mécanique mais l'originalité de nos résultats consistait dans l'explication des discordances entre les coefficients de corrélations retrouvés dans différentes études par les divergentes méthodes de mesures utilisées [82, 84].

Nous avons démontré que la veine cave qui n'a pas une forme circulaire doit être mesurée en mode temps-mouvement (TM) à partir d'une coupe bidimensionnelle qui certifie que la coupe monodimensionnelle TM se fait bien sur un vaisseau circulaire. Le second biais méthodologique se trouvait être le moment où ce diamètre était mesuré. En effet, une grande majorité de patients ventilés mécaniquement présente une fuite tricuspidiene [89] et la mesure du DVCI doit donc se faire en fin de diastole pour s'affranchir du risque de dilatation cave inférieure secondaire au flux sanguin à contre sens due à une éventuelle fuite tricuspidiene. Ce travail souligne aussi, l'importance du moment de la mesure échocardiographique au niveau du cycle cardiaque. [19].

La méthode utilisée pour mesurer la VCI dans ce travail [79], est citée comme une référence (140) pour la mesure du DVCI chez les patients ventilés par pression positive dans les recommandations (« guidelines ») de mesure des chambres cardiaques des sociétés américaine et européenne d'échocardiographie [90]. <http://www.asecho.org/Guidelines.php>

Correlation Between Measured Inferior Vena Cava Diameter and Right Atrial Pressure Depends on the Echocardiographic Method Used in Patients Who Are Mechanically Ventilated

Karim Bendjelid, MD, Jacques-A. Romand, MD, FCCM, Bernhard Walder, MD, Peter M. Suter, MD, FCCM, FCCP, and Gerard Fournier, MD, *Geneve, Switzerland; and Lyon-Sud, France*

In patients who are mechanically ventilated, the correlation between inferior vena cava diameter (IVCD) measurements and mean right atrial pressure (RAP) varies in the literature. The purpose of this study was to test if the correlation between IVCD and RAP measurement in patients who are critically ill depends on the transthoracic echocardiography (TTE) methodology used. Twenty patients who were critically ill, sedated, and required respiratory support were prospectively studied by TTE during mechanical ventilation in a controlled mode. The TTE measures of IVCD were made, using methods previously cited. First, IVCD was measured at end-expiration and end-diastole, with ECG synchronization, using the M-mode, on short-axis view 2 cm below the right atrium. Second, IVCD was assessed at end-expiration, without ECG synchronization, using the 2-dimensional long-axis view at the same location. RAP was measured simultaneously by using a central venous catheter positioned in the superior vena

cava. All measurements were taken in the supine position. IVCD at end-expiration and end-diastole, with ECG synchronization, using the M-mode, and IVCD at end-expiration, without ECG synchronization, using the 2-dimensional long-axis view, correlate linearly with RAP (0.81, $P < .0001$ and 0.71, $P = .0004$). Mean bias between the 2 TTE methods (Bland-Altman analysis) was 1.6 mm (SD \pm 2.03 mm). In conclusion, this study confirms that variation of correlation between TTE IVCD measurement and RAP depends on the ultrasonographic methodology used and the timing of measurement during the cardiac cycle. IVCD at end-expiration and end-diastole, with ECG synchronization, using the M-mode (IVCD-MM) correlates more satisfactory with RAP than with IVCD at end-expiration, without ECG synchronization, using the 2-dimensional long-axis view, in patients during mechanical ventilation. (J Am Soc Echocardiogr 2002;15:944-9.)

In patients with mechanical ventilation, mean right atrial pressure (RAP), measured by a central venous catheter, is often used to estimate preload and to guide intravascular volume therapy.^{1,2} This invasive procedure may cause immediate or delayed complications such as arterial puncture, pneumothorax, bloodstream infection, and thrombosis of central veins.^{3,4} Less invasive methods to

estimate preload and response to fluid therapy such as echocardiography and transoesophageal Doppler have been tested for many years. One proposed method is the inferior vena cava diameter (IVCD) measurement by transthoracic echocardiography (TTE) that has been reported to correlate closely with RAP in patients who are spontaneously breathing.⁵⁻⁸ However, in patient who are mechanically ventilated, only 3 studies have evaluated the correlation between IVCD and RAP⁹⁻¹¹ and their conclusions were contradictory. Lichtenstein et al⁹ concluded that during ventilatory support RAP correlated with IVCD, whereas Jue et al¹⁰ and Nagueh et al¹¹ observed unsatisfactory correlations between IVCD and RAP. One possible explanation for these differences may be related to the methods used to measure IVCD. We designed a study, in patients who were mechanically ventilated and critically ill, to investigate whether the correlation between RAP and IVCD depended on the TTE methodology used.

From the Surgical Intensive Care Division, Geneva University Hospital, Switzerland, and Service de Réanimation médicale, Centre hospitalier Lyon-Sud, Faculté de Médecine Lyon-Sud (G.F.).

Preliminary data have been presented as oral presentation to the XIIIth International Congress of Echocardiography, June 11, 1999, Paris, France.

Reprint requests: Karim Bendjelid, MD, chef de clinique, Division des soins intensifs chirurgicaux, Hôpitaux universitaires de Genève, CH-1211 Genève 14, Switzerland (E-mail: Karim.Bendjelid@hcuge.ch).

Copyright 2002 by the American Society of Echocardiography.

0894-7317/2002/\$35.00 + 0 27/1/120701

doi:10.1067/mje.2002.120701

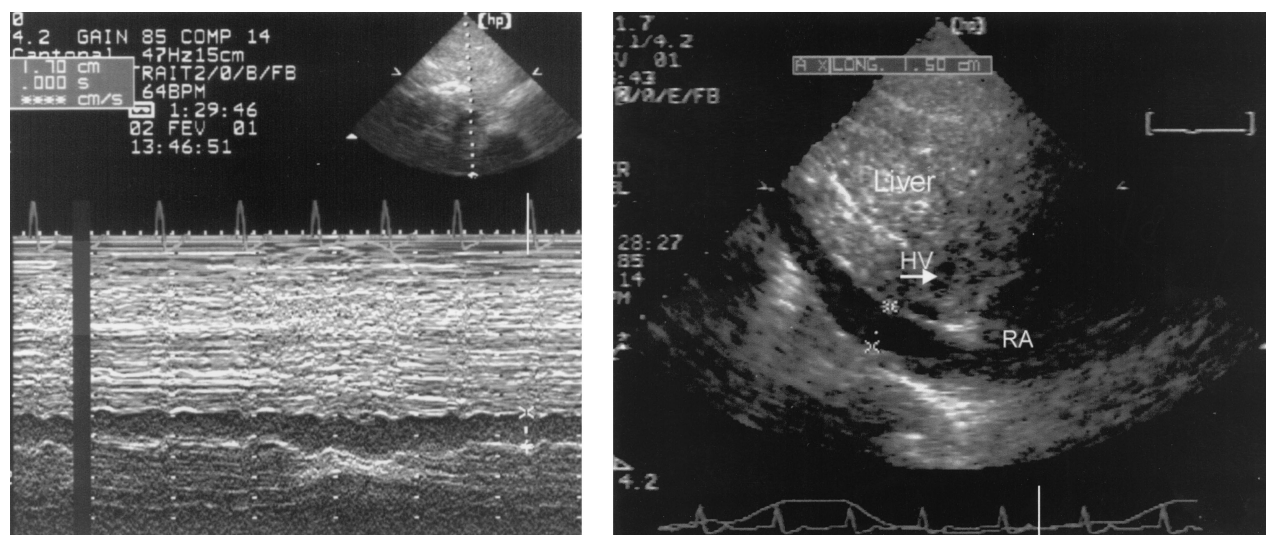


Figure 1 *Left*, Combined M-mode and 2-dimensional (2D) subcostal views, patient No. 10. Inferior vena cava (IVC) is displayed on short-axis. M-mode recording is obtained with simultaneous 2D echocardiography imaging. Measure of IVCD is made on the M-mode echocardiogram, at end-expiration, synchronously to end-diastole (Q wave on ECG). *Right*, 2D subcostal views, patient No. 10. IVC is displayed in its longitudinal long-axis. HV, hepatic vein; RA, right atrium. Measure of IVCD is made at end-expiration without ECG synchronization.

PATIENTS AND METHODS

The protocol was approved by the local institutional ethical board. Over a 6-month period, the study was performed in a medical intensive care department on 21 patients undergoing mechanical ventilation. All patients had a central venous catheter (Multicath, Vygon, Ecouen, France) inserted by the jugular or subclavian route for clinical reasons and were hemodynamically stable, as defined by “a variation in heart rate and blood pressure of less than 10% over the 15-minute period before starting the protocol.” Patients were sedated with a target Ramsay¹² score of 5. The sedation drug, midazolam (5-10 mg/h), and an opiate drug, sufentanil citrate (15-30 mg/h), were administered continuously. One patient required neuromuscular blockade with vecuronium bromide for adaptation of mechanical ventilation. The patients were mechanically ventilated (Evita 4, Dräger, Lübeck, Germany) with the following initial settings: volume assist control mode: tidal volume of 8 to 10 mL/kg⁻¹ of body weight and a respiratory rate of 12 breaths per minute⁻¹. Ventilation parameters were adjusted to maintain a PaCO₂ at 40 ± 5 mm Hg. The inspired oxygen fraction was adapted for a PaO₂ more than 90 mm Hg. The level of positive end-expiratory pressure (PEEP) was lower or equal to 5 cm H₂O in all patients. Vasopressor, inotropic drugs, or both were administered when needed according to standard criteria and the administration rate was not changed during the study period.

Pressures Measurements

The correct positioning of the central venous catheter in the superior vena cava was evaluated by chest radiograph.

Only patients with correct positioning, defined as “distal tip close to the junction with the high right atrium,” were enrolled in this study. RAP was measured in the supine position with fluid-filled tubing connected to a graded column of water. Calibration was performed before pressure measurements; 0 was referenced at midthorax. RAP was determined at end-expiration and an average of 3 measurements were obtained and the mean value calculated.

Ultrasonography Measurements

TTE measures were performed with an ultrasound system (Sonos 5500 digital-imaging system, Hewlett-Packard, Andover, Mass). Two measurement methods were used: the method of Lichtenstein et al⁹ and the technique of Jue et al.¹⁰ The method of Lichtenstein et al⁹ uses 2-dimensional (2D) subcostal views, with the patient in the supine position; the inferior vena cava (IVC) is displayed in its longitudinal long axis and its circular size is appreciated using short-axis views during its thoracic course. The IVC is studied longitudinally and then measured transversely at end-expiration and end-diastole, ie, during the R wave on the ECG. The measurement is made proximally to the junction with the hepatic vein that lies approximately 2 cm before right atrium. On short-axis view, the M-mode cursor of the 2D sector was used to generate a time motion recording of the circular size of the IVC (IVCD-MM) (Figure 1, A). In addition, IVC measurement was assessed, according to the methodology of Jue et al¹⁰ that measured IVCD using the 2D long-axis view 2 cm distal to the junction with the right atrium during end-expiration and without ECG synchronization (IVCD-2D) (Figure 1, B). Offline IVCD-MM measurements were performed with

Table 1 Patients characteristics

Patient No	Diagnosis	Sex	Age (y)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI	Myo-		SAPS	Outcome
		M/F					relaxant	CA		S/D
1	Acute pulmonary embolism	M	69	80	168	28.3	N	Y	28	S
2	Bacterial pneumonia	F	66	56	162	21.3	N	Y	34	S
3	Septic shock	M	54	63	170	21.8	N	N	38	S
4	Septic shock	M	73	68	173	22.7	N	Y	50	D
5	Guillain-Barré syndrome	M	34	77	182	23.2	N	N	17	S
6	Acute pancreatitis	F	55	52	159	20.6	N	N	43	S
7	Bacterial pneumonia	M	49	64	176	20.7	N	Y	32	S
8	Drug intoxication	M	64	64	166	23.2	N	N	53	S
9	COPD pneumonia	F	67	85	163	32.0	N	N	34	S
10	Intracranial hemorrhage	F	70	74	157	30.0	Y	N	52	D
11	Septic shock	M	61	92	176	29.7	N	Y	53	S
12	COPD pneumonia	M	65	55	157	22.3	N	Y	31	S
13	Drug intoxication	M	51	70	179	21.8	N	N	37	D
14	Acute pancreatitis	F	78	61	163	23.0	N	N	49	D
15	COPD pneumonia	M	64	82	171	28.0	N	N	38	S
16	Septic shock	F	45	72	170	24.9	N	Y	39	S
17	Acute heart failure	M	72	77	176	24.9	N	N	49	S
18	COPD pneumonia	M	59	89	169	31.2	N	Y	38	S
19	Septic shock	F	68	50	155	20.8	N	Y	37	S
20	Acute heart failure	M	66	77	173	25.7	N	N	39	S
Mean ± SD			61.5 ± 10.7	70.4 ± 12.2	168.2 ± 7.8	24.8 ± 3.7			39.5 ± 9.4	
Ratio			13/7				19/1	11/9		16/4

BMI, Body mass index; CA, catecholamine (vasopressor and/or inotropic) support; SAPS, simplified acute physiology score; S/D, survived/dead; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

the short-axis method without synchronization to end-diastole and also using the 2D long-axis view synchronized to end-diastole. Because measures of RAP were not displayed on intensive care department monitors but made with fluid-filled tubing connected to a graded column of water, they were obtained simultaneously to IVCD-MM and IVCD-2D measurement by 2 independent blinded investigators (echocardiographer and nurse).

Statistical Analysis

Results are expressed as mean ± SD. TTE measures of IVCD-MM and IVCD-2D were correlated with simultaneous measures of RAP using linear regression analysis. Linear regression and Bland-Altman analyses¹³ were used to evaluate the agreement between IVCD-MM and IVCD-2D. Statistical calculation were carried out using SPSS 6.1 software. (SPSS Inc, Cary, NC). Statistical significance was set at $P < .05$.

RESULTS

In 1 patient, the IVCD was not obtained because of the inability to get a TTE subcostal view of the IVC. Mean time to perform and interpret the echocardiographic measurement was about 25 minutes. Thus, the protocol was conducted in 20 patients (13 men, 7 women; mean age 62 years old, range 34-78) who required mechanical ventilation for respiratory failure of various causes (Table 1). Average RAP was 7

cm H₂O with a range from 2 to 14 cm H₂O. Displayed by the 2D long-axis view, changes in IVCD during the respiratory cycle, estimated visually, were small and always less than 5%. All patients presented a circular size of IVC on the short-axis view. Examples of TTE data measurements are shown in Figure 1, A and B. The linear correlation between IVCD-MM and RAP was 0.81 ($r^2 = 0.66$, $P < .0001$) (Table 2, Figure 2, A) and the correlation between IVCD-2D and RAP was 0.71 ($r^2 = 0.51$, $P = .0004$) (Table 2, Figure 2, B). When nonsynchronous to end-diastole, IVCD-MM correlated less to RAP ($r = 0.76$; $P < .0001$) than IVCD-MM to RAP. When synchronous to end-diastole, IVCD-2D correlated less to RAP ($r = 0.75$; $r^2 = 0.57$; $P = .0001$) than IVCD-MM to RAP but better than IVCD-2D to RAP. The correlation between IVCD-MM and IVCD-2D was 0.88 ($r^2 = 0.77$, $P < .0001$). Bland-Altman analysis between the 2 TTE methods showed a mean bias of 1.6 mm in IVCD and a 95% confidence limit of agreement of -2.47 mm to 5.67 mm (Figure 3). With the use of the regression equation

$$\text{RAP (cm H}_2\text{O)} = 0.63 \times \text{IVCD-MM (mm)} - 0.83$$

DISCUSSION

The current study demonstrates a positive correlation between IVCD-MM and RAP in patients who are mechanically ventilated and critically ill. Furthermore, in comparison with the IVCD-2D, the corre-

Table 2 Simultaneous measure of right arterial pressure and inferior vena cava diameter

Patient No	RAP (cm H ₂ O)	IVCD-MM (mm)	IVCD-2D (mm)
1	14	23	18
2	10	13	12
3	3	7	5
4	5	9	7
5	7	10	8
6	11	17	18
7	6	16	14
8	5	14	13
9	12	20	20
10	8	17	15
11	5	11	10
12	9	12	15
13	2	8	9
14	12	15	9
15	8	12	9
16	7	14	11
17	4	9	7
18	5	8	8
19	9	12	10
20	6	13	10
Mean±SD	7.4 ± 3.2	13.1 ± 4.1	11.4 ± 4.1

RAP, right arterial pressure; IVCD-MM, inferior vena cava diameter using M-mode echocardiogram; IVCD-2D, inferior vena cava diameter using 2-dimensional echocardiogram.

lation between IVCD-MM and RAP is more satisfactory.

The final position of the IVC and the right atrium are within the thorax. Thus, intrathoracic pressure change during mechanical positive pressure ventilation affects both RAP and IVCD.¹⁴ Indeed, raising intrathoracic pressure by positive pressure ventilation decreases venous return to the right ventricle and increases pressure and size of this compliant vessel.¹⁵ This increase of IVC size has been already studied using 2D TTE.^{16,17} On the basis of this previous work,^{16,17} IVCD has been proposed as a noninvasive method for estimating RAP in patients under mechanical ventilation.⁹⁻¹¹ In these patients, mean RAP is used for estimation of right ventricle preload. However, the invasiveness of the methodology required and the complications caused by central venous access and catheters in situ has motivated a search for alternatives. TTE is one of these. However, only a few studies have prospectively evaluated the correlation between TTE measurement of IVCD and RAP in patients who are sedated and undergoing positive pressure ventilation.⁹⁻¹¹

The current study confirms the satisfactory correlation ($r = 0.78$, $P = .0001$) observed by Lichtenstein et al⁹ and the poorer correlation observed by Jue et al¹⁰ ($r = 0.58$, $P = .001$) and Nagueh et al¹¹ ($r = 0.4$, $P = .23$) between TTE IVCD and RAP in patients undergoing positive

pressure ventilation. How can these differences be explained? First, Jue et al¹⁰ and Nagueh et al¹¹ have used IVCD-2D for measurement. However, in the supine position this method may be less accurate because of the geometry of the vessel, which is not always circular. Indeed, the normal configuration of the IVC may vary from round to elliptical on short-axis and slender to wide on long-axis views.¹⁸ This inaccuracy of measurement is minimized with IVCD-MM methodology⁵ that could appreciate the circular size of IVC. Second, a high incidence of tricuspid regurgitation and vena cava backflow has been observed in patients who are mechanically ventilated¹⁹ that can affect the size of IVC and IVCD measures.²⁰ The impact of this regurgitation can be avoided if TTE IVCD measurement is made at the end-diastole (R wave on ECG) period when vena cava backflow¹⁹ is not possible. Indeed, even if RAP correlated with IVCD-MM without synchronization to end-diastole and IVCD-2D synchronized to end-diastole, 0.76 ($r^2 = 0.58$, $P < .0001$) and 0.75 ($r^2 = 0.57$, $P = .0001$), respectively, these correlations were lower than the correlation observed between RAP and IVCD-MM. Thus, the superiority of IVCD-MM over IVCD-2D is probably related both to the timing of measurement and to the different view of the IVCD measurement. Moreno et al⁵ examined the relation between IVCD-MM and IVCD-2D in 175 patients who were spontaneously breathing. Their correlation was 0.84 between M- and 2D-mode and 0.88 between long- and short-axis measurements. In our patients who were mechanically ventilated, the same correlation of 0.88 was found between IVCD-MM and IVCD-2D. However, the mean bias between both techniques (Bland-Altman method¹³) was 1.6 ± 2 , demonstrating a limited agreement²¹ between the 2 methods of measure.

Clinical Implications

The IVCD-MM-ultrasonographic assessment is a simple technique even for an echocardiographer without extensive experience and may provide a welcome alternative for estimating cardiac filling in patients undergoing mechanical ventilation. It is predictable that the M-mode approach should be more strongly correlated to mean RAP because of the greater accuracy and resolving power of M-mode and the minimization of the effect of backflow from tricuspid regurgitation. The importance of determination of RAP is not only in monitoring preload but also in noninvasive assessment of pulmonary arterial pressure using Doppler-echocardiography. Indeed, using the regression equation

$$\text{RAP (cm H}_2\text{O)} = 0.63 \times \text{IVCD-MM (mm)} - 0.83$$

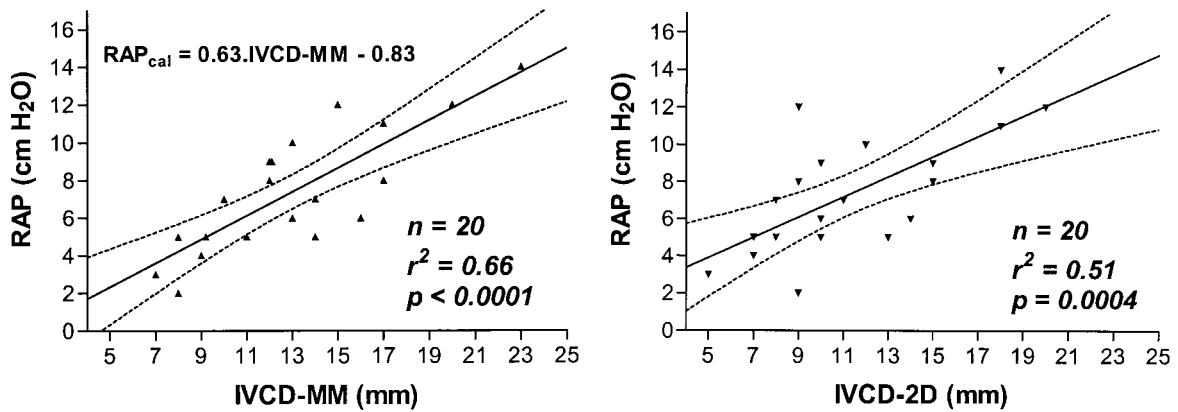


Figure 2 *Left*, Correlation between right atrial pressure (RAP) in cm H₂O and inferior vena cava diameter (IVCD)(mm) measured using M-mode (IVCD-MM). Linear regression analysis and its 95% CI are shown. Regression equation is written mathematically on figure. *Right*, Correlation between RAP in cm H₂O and IVCD (mm) measured using 2-dimensional view (IVCD-2D). Linear regression analysis and its 95% CI are indicated. *RAP_{cal}* calculate RAP.

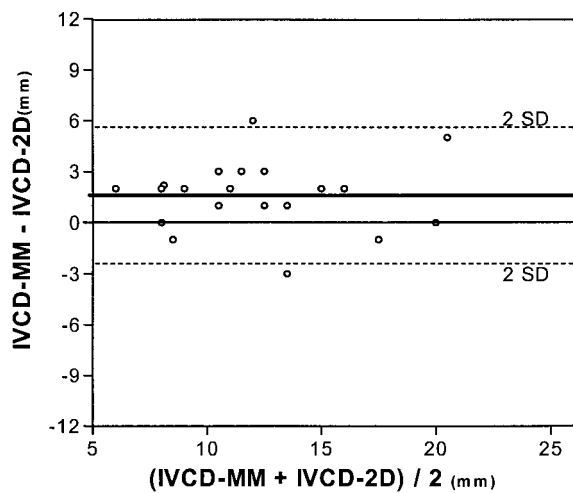


Figure 3 Bland-Altman analysis of agreement between inferior vena cava diameter (IVCD) (mm) measured using M-mode (IVCD-MM) and IVCD (mm) measured using 2-dimensional view (IVCD-2D). *Middle solid line* indicates average differences between 2 methods (1.6 mm), whereas *outer dashed lines* represent 2 SD. *Circles* correspond to patients.

the noninvasive assessment of systolic pulmonary arterial pressure using maximal velocity of tricuspid regurgitation should be more accurate in patients who are mechanically ventilated.

Study Limitations

The patients of this study had mean PEEP levels of 5 cm H₂O or less, thus, we cannot extend our results to situations where higher PEEP is used. Indeed, when analyzing the subgroup of patients (n = 28/49) with low PEEP levels (≤5 cm H₂O) Jue et al¹⁰ observed a slightly improved correlation between IVCD-2D and RAP, 0.64 (PEEP ≤ 5 cm H₂O) versus

0.58 (PEEP = 6 ± 4 cm H₂O), respectively. Nevertheless, in our study, 4 of 20 patients had chronic obstructive pulmonary diseases raising the possibility that intrinsic PEEP was present, which may explain some of the discrepancy between IVCD and RAP. Another limitation of this study is that even if a positive correlation is found between IVCD-MM and RAP, the wide overlap of data points observed reduce the value of the IVCD measurements to accurately predict RAP in the individual patient.

CONCLUSION

The correlation between RAP and the noninvasive TTE measure of IVCD is affected by the ultrasonographic methodology used in patients who are mechanically ventilated and critically ill. Our data suggests that IVCD-MM can be obtained easily at the bedside of patients, in the supine position, and may be used as an alternative method to estimate right ventricular preload in patients under positive pressure ventilation. However, in individual patients, this measurement must be evaluated cautiously as IVCD value alone does not necessarily reflects RAP.

We are grateful for the translation support provided by Angela Frei.

REFERENCES

1. Jellinek H, Krafft P, Fitzgerald RD, Schwarz S, Pinsky MR. Right atrial pressure predicts hemodynamic response to apneic positive airway pressure. *Crit Care Med* 2000;28:672-8.
2. Magder S. More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998;24:651-3.
3. Agee KR, Balk RA. Central venous catheterization in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1992;8:677-86.

4. Zarshenas Z, Sparschu RA. Catheter placement and misplacement. *Crit Care Clin* 1994;10:417-36.
5. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984;53:579-85.
6. Mintz GS, Kotler MN, Parry WR, Iskandrian AS, Kane SA. Real-time inferior vena caval ultrasonography: normal and abnormal findings and its use in assessing right-heart function. *Circulation* 1981;64:1018-25.
7. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990;66:493-6.
8. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-9.
9. Lichtenstein D, Jardin F. Appréciation non invasive de la pression veineuse centrale par la mesure échographique du calibre de la veine cave inférieure en réanimation. *Réan Urg* 1994;3:79-82.
10. Jue J, Chung W, Schiller NB. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:613-9.
11. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation* 1996;93:1160-9.
12. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;2:656-9.
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
14. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 2000;88:926-32.
15. Pinsky MR. Cardiovascular effects of ventilatory support and withdrawal. *Anesth Analg* 1994;79:567-76.
16. Mitaka C, Nagura T, Sakanishi N, Tsunoda Y, Amaha K. Two-dimensional echocardiographic evaluation of inferior vena cava, right ventricle, and left ventricle during positive-pressure ventilation with varying levels of positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1989;17:205-10.
17. Natori H, Tamaki S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:421-7.
18. Nakao S, Come PC, McKay RG, Ransil BJ. Effects of positional changes on inferior vena caval size and dynamics and correlations with right-sided cardiac pressure. *Am J Cardiol* 1987;59:125-32.
19. Jullien T, Valtier B, Hongnat JM, Dubourg O, Bourdarias JP, Jardin F. Incidence of tricuspid regurgitation and vena caval backward flow in mechanically ventilated patients: a color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest* 1995;107:488-93.
20. Mohiaddin RH, Wann SL, Underwood R, Firmin DN, Rees S, Longmore DB. Vena caval flow: assessment with cine MR velocity mapping. *Radiology* 1990;177:537-41.
21. LaMantia KR, O'Connor T, Barash PG. Comparing methods of measurement: an alternative approach. *Anesthesiology* 1990;72:781-3.

III. HEMODYNAMIQUE APPLIQUEE AUX SOINS INTENSIFS

L'hémodynamique est l'étude des lois régissant le fonctionnement du système cardio-vasculaire [91]. Pour interpréter correctement les signes cliniques que présentent un patient en insuffisance circulatoire et pour pouvoir en déduire une attitude thérapeutique adaptée et efficiente, le médecin doit maîtriser les règles gouvernant l'écoulement du sang dans les vaisseaux (pression, débit, tension, volume, *etc.*) [91]. Le fonctionnement de cette "plomberie" complexe qu'est notre système cardio-vasculaire [92] que ce soit dans un contexte physiologique ou pathologique doit donc être étudié et investigué par de nouvelles recherches afin de mieux comprendre toutes ces nuances. Particulièrement, l'étude du RVen, de la précharge cardiaque et de la RRV chez un patient de réanimation en état de choc reste d'actualité aux soins intensifs.

En effet, la prise en charge des patients de soins intensifs présentant une défaillance circulatoire aiguë repose sur une prise en charge minutieuse, comportant une surveillance continue des paramètres hémodynamiques et des interventions thérapeutiques ciblées (RV, inotropes positifs, vasopresseurs) afin de normaliser les variables obtenues en cas de grand décalage avec les normes physiologiques [93]. Par exemple, dans le cas d'un patient présentant une insuffisance circulatoire aiguë (hypotension sévère) il n'est en effet pas toujours clair si le patient nécessite une thérapie volumique (« RV »), un inotrope positif ou bien des amines vasopresseurs. En effet, une thérapie volumique pourrait être délétère dans ce contexte car induisant une hypoxémie secondaire à un œdème pulmonaire [27] ou aggravant une HIA par augmentation des œdèmes interstitiels peri-intestinaux [94] (**Figure 17**). A l'opposé, une réanimation tardive même bien menée permettra rarement la restauration de la viabilité des cellules mortes dans les différents organes du fait d'un état de choc prolongé [95].

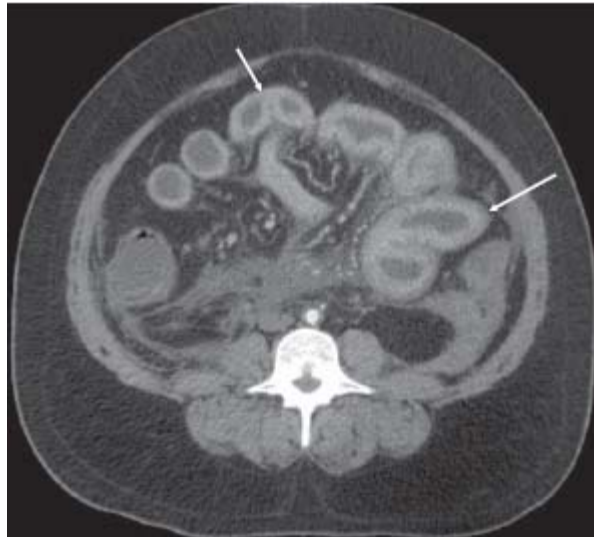


Figure 17 : Scanner abdominal avec injection objectivant un épaississement des parois intestinales et coliques chez une patiente présentant un syndrome de compartiment abdominal suite à un RV important en raison d'un choc sur pancréatite aigue [94].

Comme on le voit sur le cas clinique de la Figure 17, le RV peut être à l'origine d'une augmentation de la PIA (pression intra-vésicale [96-105]) et causant une HIA. Comme on le verra dans la 3^{ème} partie de cette thèse, une HIA peut être à la fois la cause et la conséquence d'une insuffisance circulatoire traitée. L'approche de la mesure de la PIA permet de diagnostiquer cette complication et de procéder à une chirurgie abdominale de décompression (cas de la Figure 17) [94].

A. Précharge et volume sanguin circulant

La volémie ou volume sanguin total de l'organisme (plasma et éléments figurés) est de l'ordre de 65 à 75 ml/kg. Ce paramètre dont la définition étymologique reste vague et confuse représente le volume sanguin se trouvant à l'intérieur des vaisseaux (artères, veines, capillaires, ...etc.). Cette variable physiologique ne peut être mesurée que par des techniques de dilution d'un indicateur qui devra impérativement rester dans le secteur intravasculaire, comme c'est le cas du vert d'indocyanine [106-109]. Néanmoins, ces techniques de mesures même si elles ont déjà été utilisées aux soins intensifs restent de réalisation difficile en réanimation.

Dans les études expérimentales, la précharge est la longueur de la fibre myocardique avant sa contraction [14]. En clinique, il n'y a néanmoins pas de consensus sur la définition de la précharge ventriculaire. Pour chaque ventricule, la précharge peut être définie soit comme la dimension du ventricule en télédiastole (diamètre, surface, volume), soit comme les conditions de charges dérivées des dimensions du ventricule en télédiastole (pression et contrainte transmursales). Le volume ventriculaire télédiastolique reste, toutefois, un déterminant majeur du VES et donc du débit cardiaque [14].

La relation existant entre pression transmurale et volume télédiastolique du ventricule dépend de l'élastance diastolique de ce ventricule. Cependant plusieurs études ont démontré l'absence de corrélations fiables entre le volume télédiastolique du VD et la PVC et entre le volume télédiastolique du VG et la Papo [16, 110]. L'absence de liens crédibles observés entre la mesure de la pression régnant dans une chambre ventriculaire et la pression, surtout en présence de VMPP, résulte le plus souvent de la présence d'une pression enveloppant cette chambre (pression extramurale) [111]. En effet, cette pression (régnant dans la plèvre et le péricarde) qui couronne et ceinture le ventricule est une contrainte supplémentaire qui s'ajoute à la compliance myocardique [20, 21, 112]. Cette contrainte module le RVen, la post charge et l'interdépendance ventriculaire [20, 21, 112]. C'est de cette réalité souvent rencontrée en pratique clinique qu'est née la volonté de mesurer la pression réelle régnant à l'intérieur des ventricules (pression transmurale) en mesurant la pression extramurale par différents artifices comme des ballonnets œsophagiens ou pleuraux voir à l'extrême des ballonnets intrapéricardiques en post opératoire de chirurgie cardiaque [22, 23]. Différemment, certains auteurs ont proposé de mesurer les pressions de remplissages ventriculaires après une déconnection du ventilateur [113], manœuvre pouvant être hasardeuse voir préjudiciable chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et nécessitant des hauts niveaux de pression expiratoire positive, du fait des risques de dérecrutements.

La relation entre la précharge et le VES, appelée courbe de fonction systolique, comprend deux parties (**Figure 18**) : une première partie dite de précharge dépendance (portion ascendante) où un accroissement de précharge — par exemple par l'expansion volumique — entraîne une faible augmentation de la pression transmurale, pour une augmentation significative des dimensions diastoliques du ventricule et de son VES (réserve de précharge) ;

et une seconde partie dite de précharge indépendance (plateau de la courbe) où l'augmentation de la précharge résulte en une augmentation importante de la pression transmurale, sans augmentation significative des dimensions diastoliques du ventricule et du VES.

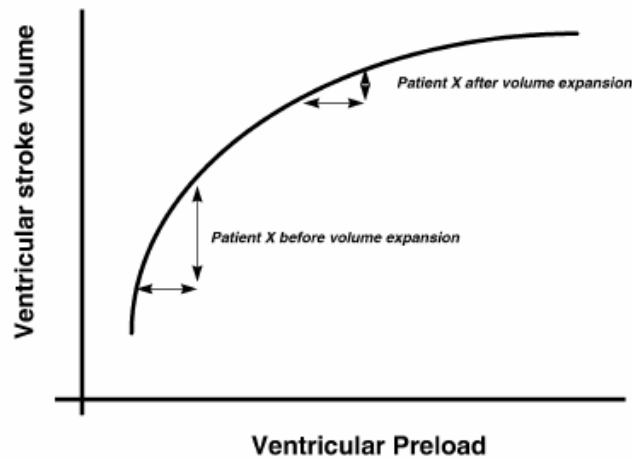


Figure 18: La relation entre la précharge ventriculaire et le volume d'éjection systolique, appelée courbe de fonction systolique de Starling [5].

La réserve de précharge d'un ventricule est d'autant plus marquée que le ventricule travaille sur la portion montante de la courbe de fonction systolique à distance du plateau de la courbe et que la pente de cette portion ascendante est plus raide (fonction systolique conservée). La courbe de fonction systolique s'applique aussi bien au VG qu'au VD et pour qu'une expansion volémique induise une augmentation de VES, il faut que les deux ventricules aient une réserve de précharge [6] (**voir figure 13**). Comme nous l'avons déjà indiqué précédemment, cette réponse au remplissage est définie par le fait que soit le patient est R au remplissage (et donc il augmente son débit cardiaque d'un certain pourcentage, souvent défini à 15%) [29], soit il n'augmente pas son débit cardiaque dans les suites de l'infusion de volume intravasculaire et il est NR. En accord avec cette définition, chez les patients placés en ventilation mécanique contrôlée par pression positive, deux types d'indices de réponse au remplissage ont été proposés par les anesthésistes-réanimateurs [5, 6]. Premièrement, les indices statiques, qui consistent en une mesure fixée au cours du temps (en général fin d'expiration), et secondairement les indices dynamiques qui étudient une variation d'indices au cours d'un cycle ventilatoire imposé par le respirateur.

B. *Le retour veineux systémique*

Le RVen systémique est le drainage par la pompe cardiaque du volume sanguin depuis le réservoir veineux périphérique vers le réservoir central intrathoracique à travers de grosses veines collapsibles. Lorsqu'ils sont moyennés sur un cycle respiratoire, le RVen systémique et le débit cardiaque sont égaux. Comme déjà indiqué, le gradient de pression gouvernant le RVen est la différence entre la pression motrice d'amont qui règne dans le réservoir périphérique (PMS) et la pression d'aval du RVen représentée par la PVC [62, 66, 114, 115]. Dans les conditions physiologiques, le RVen systémique est déterminé par la combinaison du gradient de pression de RVen et la résistance du conduit [15, 66].

La PMS dépend de la capacitance du réservoir veineux périphérique et du volume sanguin hémodynamiquement actif (volume contraint ou mobilisable) qui y est contenu. Comme on l'a déjà vu chapitre II, il existe également un volume sanguin hémodynamiquement inactif (non contraint ou non mobilisable), nécessaire au maintien « ouvert » des vaisseaux. Le rapport des volumes contraints-non-contraints au sein du réservoir veineux périphérique dépendant du tonus veinoccontracteur [37]. Chez un homme sain, cette PMS qui est de 7 à 12 mmHg n'est pas mesurable en pratique clinique puisqu'elle ne peut être mesurée qu'à cœur arrêté [37, 62]. De ce fait, une mauvaise répartition de la volémie entre les compartiments centraux et périphériques peut être à l'origine de troubles de perfusions tissulaires, en présence d'une volémie normale voire augmentée [93].

C. *Remplissage vasculaire hypertension abdominale et microcirculation*

Aux soins intensifs, l'hémodynamique macrocirculatoire ne peut être séparé de la perfusion microcirculatoire. En effet, la PAM est le produit du débit cardiaque par la RVS, auquel il convient théoriquement d'ajouter la PMS. Or, chez le patient des soins intensifs, les RVS sont plus dépendants de la perfusion capillaire que du modèle macrocirculatoire. La PAM est donc une grandeur qu'il est important de prendre en compte en clinique car elle est le déterminant principal de la pression de perfusion des organes.

Parmi les différentes entités pathologiques microcirculatoires rencontrées aux soins intensifs, celle dont l'interaction avec la perfusion de la muqueuse digestive est la mieux documentée est l'état de choc. En effet, l'hypotension systémique liée à une baisse de la volémie, du débit cardiaque ou des RVS est à l'origine au niveau muqueux de lésions endothéliales et d'oxygénations cellulaires insuffisantes qui peuvent exposer le patient à une surinfection [116-118]. La mortalité liée à ce syndrome est élevée (en moyenne 30-50 %) et peut être partagée entre décès précoces (< 72 h) attribués à une hypotension artérielle réfractaire et décès tardifs dus à un syndrome de défaillance d'organes multiples (MOF) [119-121]. Dans ce contexte bien particulier, l'HIA et le syndrome de compartiment abdominale résultant d'un RV abusif peuvent être des facteurs aggravant déclencheurs de cette défaillance d'organes multiples [94, 122].

Comme mentionné au début de cette thèse, le premier pilier de la réanimation consiste en la perfusion de liquides (colloïdes ou cristalloïdes) capables de restaurer un volume circulant efficace. En ce qui concerne les interventions pharmacologiques, les amines vasopresseurs les plus utilisées augmentent la pression artérielle chez l'animal, mais sans toujours augmenter le flux sanguin en direction des organes hypoperfusés [123]

C.1 Perfusion intestinale chez les patients de soins intensifs

Durant l'insuffisance circulatoire, la perfusion splanchnique peut être préservée ou nettement abaissée. De façon concomitante au niveau muqueux, il existe une augmentation marquée de la consommation d'oxygène, le transport d'oxygène étant pour sa part diminué dès que la perfusion splanchnique s'abaisse. L'endotoxémie diminue également la capacité de la muqueuse intestinale à extraire l'oxygène. Ces modifications métaboliques aboutissent à une acidose locale et altèrent de façon importante la muqueuse intestinale [123-127]. En effet cette dernière possède, à la différence de l'estomac, des particularités morphologiques telles que la circulation à contre-courant, l'angle droit de l'artériole terminale et les sphincters précapillaires qui la rendent très sensible à l'hypoxie. La fonction de barrière microbiologique est alors modifiée et pourrait permettre ainsi le passage de bactéries vivantes ou mortes dans d'autres localisations stériles extra-intestinales [128-130].

Le traitement du choc septique comprend un traitement causal si possible (chirurgical) associé à une antibiothérapie, un RV et des amines inotropes positifs et vasopresseurs. L'augmentation de la pression artérielle systémique moyenne due à l'action de ces molécules permet une meilleure perfusion digestive par augmentation de la pression de perfusion de ces organes [131, 132].

En pratique clinique, la perfusion tissulaire n'est pas mesurable et de ce fait des recommandations proposent de définir une pression artérielle moyenne minimale de l'ordre de 65 mmHg en ajustant la dose de noradrénaline après RV optimal [116]. Cependant la valeur optimale individuelle de pression artérielle moyenne n'est pas connue et nous ne savons pas si une valeur donnée est adéquate pour garantir une oxygénation splanchnique suffisante, et il n'y a pas de consensus dans la littérature sur l'attitude à adopter pour garantir une "splanchno-protection" [132].

Une question importante ne trouve actuellement pas de réponse dans la littérature: une pression artérielle moyenne au dessus de 65 mmHg comme recommandée par certaines références anglo-saxonnes [116] est-elle impérative ou peut-on se contenter d'une valeur plus basse ? En effet, le RV, les amines inotropes et vasopresseurs peuvent être délétères au niveau du tissu splanchnique. En effet, un RV massif peut être à l'origine d'un syndrome de compartiment abdominal et induire des effets secondaires annulant le bénéfice escompté d'une PAM supérieure à ce qui est nécessaire pour assurer une perfusion minimale. En effet augmenter une PAM (pression d'entrée de la perfusion splanchnique) par infusion de volume en augmentant en même temps la pression abdominale (qui est la pression de sortie) équivaut à un résultat préjudiciable pour la perfusion intestinale vu la possible baisse de la pression de perfusion abdominale [133].

C.2 Réponse au remplissage et quantification de la microcirculation

Une atteinte sévère et progressive de la microcirculation et de la perfusion tissulaire du patient des soins intensifs est un fait établi lors des dysfonctions d'organes multiples. Cette altération de la fonction microcirculatoire se fait principalement au niveau de la sphère gastro-intestinale avec récemment l'identification du rôle des médiateurs de l'inflammation dans cette dysfonction progressive. Le status cardio-circulatoire du patient présentant un état

de choc est une situation qui est adaptative à la sédation, l'anxiété, le stress et l'affection causale. Il est donc fort probable que le monitoring de la macrocirculation du patient choqué soit un objectif insuffisant voir limité vu que cette mesure renseigne sur les apports mais ne prend pas en compte les besoins. A l'opposé, le monitoring hémodynamique microcirculatoire (et/ou tissulaire) accède à une information qui éclaire sur la balance apports sanguins/besoins cellulaires.

En effet, il faut distinguer, chez les patients de soins intensifs, les mesures hémodynamiques concernant la macrocirculation de celles de la microcirculation. En ce qui concerne l'étude de la macrocirculation splanchnique, les méthodes les plus utilisées sont l'extraction du vert d'indocyanine qui permet de calculer le débit sanguin hépatique et d'estimer le débit sanguin splanchnique [134-137] et la méthode Doppler qui permet d'obtenir une estimation du flux sanguin dans les troncs splanchniques principaux. Il n'en demeure pas moins que ces méthodes ne sont qu'une estimation "grossière" de la vascularisation d'un territoire de grand volume (macrocirculation) et ne peuvent évaluer les variations de débits locaux (microcirculation). A cet égard d'autres techniques ont été proposées pour la mesure de la microcirculation mais si elles semblaient prometteuses pour mettre en évidence des petites variations de débits locaux, susceptibles d'altérer la fonction de barrière cellulaire, elles étaient difficiles à mettre en œuvre au lit du malade en réanimation. En effet, certaines techniques permettent d'avoir une appréciation qualitative de ces débits régionaux en mesurant les variations de concentration de PO₂ au niveau tissulaire [138-144]. D'autres auteurs essaient de monitorer la microcirculation de manière non invasive chez les patients de soins intensifs [145]. Le concept vise à permettre d'éviter ainsi un nombre important de complications liées aux procédures invasives, techniques qui sont régulièrement mises en cause comme facteurs de surmortalité [146]. Dans cette optique et suite aux découvertes récentes d'altérations microcirculatoires chez certains groupes de patients des soins intensifs (sepsis, choc cardiogène, etc.) [147, 148], il importe de plus en plus de développer nos connaissances dans ce domaine et de déterminer quel type de monitoring utiliser dans notre pratique quotidienne.

La microcirculation comprend l'ensemble des vaisseaux de diamètre inférieur à 200 µm. Elle représente la surface endothéliale la plus importante du corps (> 0.5 km²). Celle ci participe à plusieurs tâches, dont la plus importante est l'apport d'oxygène aux tissus. Cet apport en

oxygène est en partie déterminé par les valeurs macrocirculatoires, mais il dépend également de facteurs spécifiques à ce réseau vasculaire. L'apport d'oxygène aux cellules ne peut être prédit de manière fiable uniquement par les valeurs macrocirculatoires habituelles, comme le montrent plusieurs études cliniques dans lesquelles on constate que bien que les valeurs macro-hémodynamiques soient optimisées, il persiste des anomalies microcirculatoires et des signes indirects d'apport insuffisant d'oxygène aux cellules [147, 148].

Bien qu'encore peu étudiée dans d'autres situations que le sepsis, la présence d'altérations de la microcirculation est suspectée de manière indirecte, notamment par le recours à d'autres méthodes, comme par capnométrie tissulaire [149] ou par la *near-infrared spectroscopy* (NIRS ; diminution de la saturation en oxygène dans les tissus musculaires), par exemple dans le choc post traumatique. Ainsi, les anomalies détectées sont corrélées à la sévérité de l'atteinte tissulaire avec la possibilité d'un recrutement des micro-vaisseaux après une thérapie adaptée [150]. Ces constatations ouvrent donc des champs thérapeutiques nouveaux [145]. En effet, l'optimisation de la microcirculation permettra probablement d'améliorer le pronostic des patients, en ciblant de manière plus précise les traitements, et en évitant la perpétuation de la souffrance cellulaire et le développement de dysfonctions multiples d'organes [145]. Dans cette idée de recrutement des micro-vaisseaux, plusieurs agents ont été étudiés, principalement chez l'animal. Chez l'homme de manière non invasive par une technique de « *orthogonal polarization system* » sublinguale, Spronk et coll. ont observé une amélioration significative de la microcirculation chez des patients en choc septique par l'administration de nitroglycérine [151]. L'étude de la microcirculation permettrait également de mieux cibler les objectifs de la réanimation, actuellement fondée surtout sur une PAM cible, et de manier avec plus de finesse les différentes médications habituelles, comme le RV, en particulier dans les situations d'hypovolémie. Le suivi de l'état de la microcirculation pourrait permettre d'évaluer et de mieux comprendre les effets de nouvelles substances vasoactives, dont les effets néfastes ne sont pas encore totalement connus, comme c'est le cas de la vasopressine. En effet, cette molécule est très efficace en termes de correction de l'hypotension, mais elle s'associe à une diminution très importante du débit de la microcirculation.

Plusieurs techniques permettent d'approcher de manière plus précise l'évaluation de la microcirculation. Parmi celles-ci la méthode OPSI pour « *orthogonal polarisation spectral*

imaging » [152]. Cette technique, utilisée dans la plupart des études cliniques sur ce sujet, permet une visualisation directe de la microcirculation sublinguale, et est validée par comparaison avec d'autres méthodes. Basées sur cette technique, de récentes améliorations ont permis de développer des approches encore plus fiables telle que le SDF pour « *Sidestream Dark Field Imaging* » [153]. Dans cette technique, le tissu est illuminé par une source de lumière (longueur d'onde de 530 nm). La lumière reflétée est filtrée et « zoomée » avec une absorption de la lumière par les globules rouges qui permet par réfraction la visualisation directe de la microcirculation. Grâce à ce système, les anomalies fines de la microcirculation peuvent être évaluées de manière dynamique et, pour l'instant, semi-quantitative. Ces anomalies sont enregistrées sur une caméra vidéo par l'intermédiaire d'un appareil de petite taille conçu pour une utilisation au lit du malade. Une des grandes difficultés de cette technique est de déterminer un index témoin de la perfusion tissulaire. Il existe actuellement plusieurs index, utilisés dans les différentes études humaines et validés chez l'homme.

Ces altérations de la microcirculation sont retrouvées dans de nombreuses situations et elles jouent probablement un rôle important dans la persistance de la souffrance cellulaire et dans le développement des dysfonctions multiples d'organes [154-157]. Dans les situations de sepsis sévère, probablement la situation la plus étudiée dans ce domaine, De Backer et al ont mis en évidence, de manière semi-quantitative, une diminution significative de la densité vasculaire sublinguale, ainsi qu'une diminution de la proportion de microvaisseaux (<20 µm) [152]. Ces altérations étaient plus sévères dans le groupe de patients avec pronostic plus sombre. Cette propriété 'pronostique' est retrouvée dans d'autres études prospectives observationnelles dans un contexte de choc septique [154, 158]. Il paraît donc important, dans ce domaine en pleine expansion, de déterminer si ces anomalies retrouvées dans certains groupes de malades peuvent être traitées lors de l'optimisation de l'hémodynamique des patients par un RV. Dans cette situation qui semble idéale, l'optimisation de la macrocirculation pourrait être évaluée au niveau microcirculatoire afin d'éviter des situations délétères comme c'est le cas dans le syndrome de compartiment abdominale ou l'œdème pulmonaire.

IV. HEMODYNAMIQUE DU PATIENT VENTILE PAR PRESSION POSITIVE [160]

Une grande proportion de patients des soins intensifs présente une défaillance respiratoire qui nécessite une suppléance ventilatoire moyennant une VMPP (50 %) [159]. Chez ces patients ventilés grâce à une assistance, les interactions cardio-pulmonaires sont affectées principalement par l'état de remplissage intravasculaire et son impact sur le remplissage ventriculaire. En effet, une diminution du débit cardiaque par baisse des remplissages ventriculaires peut être objectivée lors de l'instauration d'une ventilation mécanique en pression positive. Ce phénomène est secondaire au fait que le cœur et les poumons sont anatomiquement et fonctionnellement liés et que les variations de la pression intrathoracique et du volume pulmonaire, induites par la ventilation, modifient cycliquement l'interaction cardio-pulmonaire. Les effets physiologiques et physiopathologiques de la ventilation à pression positive sur les retours veineux ventriculaires ainsi que sur les résistances vasculaires pulmonaire et systémique sont passés en revue dans ce chapitre [160].

A. INTRODUCTION

Situés dans la cage thoracique, qui est assez rigide, le cœur et les poumons sont anatomiquement et fonctionnellement étroitement liés [161]. Il en résulte que toutes modifications des caractéristiques physiques et physiologiques pulmonaires inmanquablement affectent le cœur et vice versa, d'où le terme d'interactions cardio-pulmonaires [112, 162, 163]. Le but de ce chapitre est de revoir la physiopathologie cardio-pulmonaire lors d'une ventilation mécanique à pression positive [164-166]. Rappelons brièvement qu'un ventilateur insuffle périodiquement un mélange d'air et d'oxygène dans les voies aériennes supérieures afin de pallier soit à une défaillance de l'échangeur gazeux, soit à l'insuffisance de ventilation alvéolaire, par exemple lors d'une anesthésie générale avec relaxation musculaire ou en présence d'une pathologie neuromusculaire. Alors qu'une pression inspiratoire sub-atmosphérique (dite négative) pleurale et intrathoracique génère le volume courant (V_T) lors de la respiration spontanée (VS), c'est en revanche une élévation périodique de la pression intra-pulmonaire qui produit ce V_T lors de la VMPP (VMPP), ce qui augmente également la pression pleurale [164]. Le V_T peut être identique entre la VS et la

VMPP, mais les effets cardio-pulmonaires sont diamétralement opposés. Cela s'explique par le fait que la VMPP est susceptible de modifier les conditions d'éjection imposées au VD, par une augmentation de la pression trans-pulmonaire (pression alvéolaire déduite de la pression pleurale; **Figure 19**) lors de la délivrance du VT. Ce dernier augmente donc l'impédance à l'éjection du VD en phase inspiratoire [167].

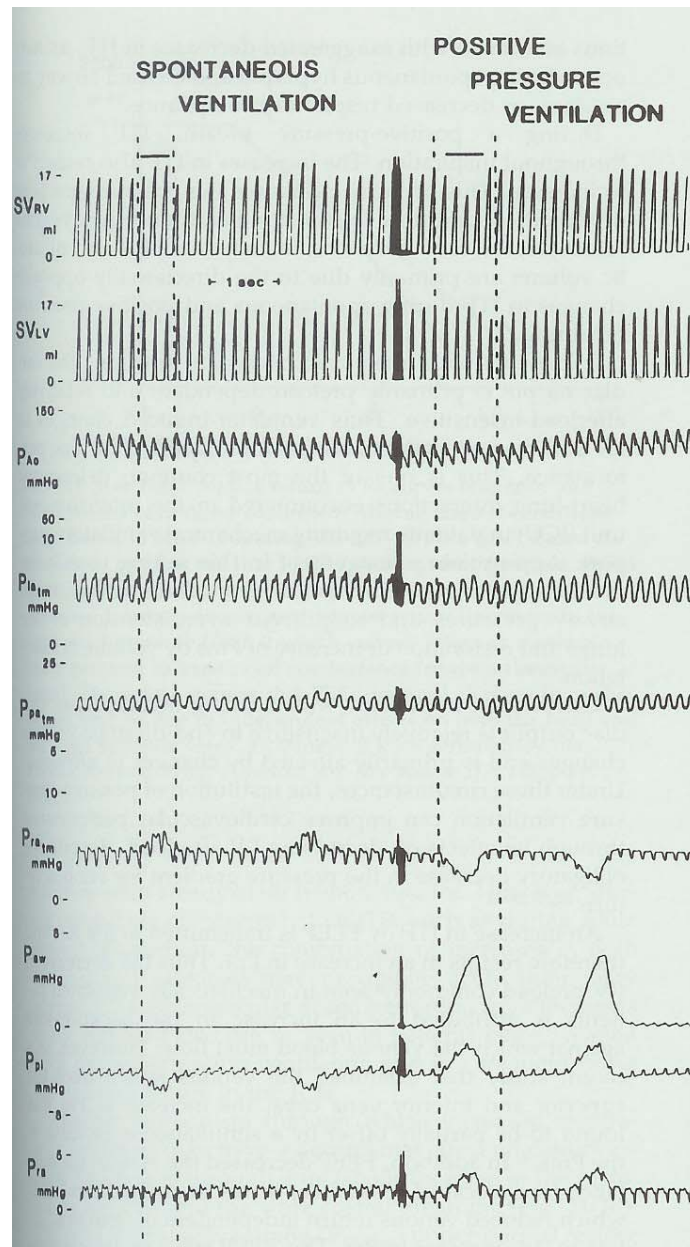


Figure 19 : Enregistrement simultané de multiples paramètres hémodynamiques durant une ventilation spontanée (à gauche) et pression positive (à droite) utilisant le même volume courant (modèle de chiens à thorax fermé). Les lignes verticales discontinues objectivent le début et la fin de chaque ventilation. SV_{RV} : volume d'éjection du ventricule droit. SV_{LV} : volume d'éjection du ventricule gauche. P_{AO} : pression aortique. $P_{la_{tm}}$: pression transmurale de l'oreillette gauche. $P_{pa_{tm}}$: pression transmurale de l'artère pulmonaire. $P_{ra_{tm}}$: pression transmurale de l'oreillette droite. P_{aw} : pression aérienne. P_{pl} : pression pleurale. P_{ra} : pression auriculaire droite.

Les respirateurs actuels permettent aux patients de conserver une respiration spontanée à côté de la ventilation mécanique proprement dite (aide inspiratoire, etc.). L'interaction cardio-pulmonaire qui en résulte devient alors plus complexe, variant d'une « inspiration » à l'autre [168]. Un exemple classique des effets cardio-circulatoires de la ventilation mécanique est observé par l'anesthésiste lors de l'induction d'une anesthésie générale. En effet, lors de cette situation, la pression artérielle s'abaisse pour plusieurs raisons : diminution du RV dans les suites d'une augmentation de la pression intrathoracique [169] et effet inotrope négatif ou vasodilatateur des médicaments neuroanalgésiques. Cependant, la pression artérielle peut être immédiatement normalisée par l'administration intravasculaire rapide de cristalloïdes ou de colloïdes [56].

Sous un régime de ventilation à pression positive, le volume de sang éjecté par les ventricules dépend de plusieurs facteurs : premièrement du volume sanguin télédiastolique [14] qui est dépendant du RV [66] et de la compliance ventriculaire [170, 171], ensuite de l'inotropisme myocardique [172] et, enfin, de la pression qui règne dans les vaisseaux en aval des ventricules [173]. Dans cette revue, nous allons principalement nous intéresser aux retours veineux systémique et pulmonaire ainsi qu'à la post-charge des deux ventricules des patients en ventilation spontanée et/ou sous ventilation mécanique.

B. Effets de la ventilation sur le cœur droit

Les effets de la ventilation sur les cavités cardiaques droites dépendent du gradient de pression entre les veines extra-thoraciques et l'oreillette droite [114]. Si la pression veineuse systémique varie peu au cours de la respiration tant spontanée que mécanique [55], il n'en est pas de même de la pression auriculaire droite qui change en parallèle avec la pression qui entoure cette cavité, soit la pression pleurale [66]. Lors de l'inspiration, en respiration spontanée, la pression pleurale (pression extramurale) s'abaisse, induisant une baisse de la pression auriculaire intramurale. Cette dépression augmente le gradient de pression déterminant le RV entre les veines extra-thoraciques et le cœur [66], ce qui conduit à une augmentation du volume intra-auriculaire et de la pression auriculaire transmurale (pression intramurale réduite de la pression extramurale) [165, 174]. La collapsibilité des veines entrant

dans le thorax limite l'augmentation de l'écoulement sanguin inspiratoire [175] comme cela peut être observé échographiquement par un collapsus de la VCI [81] (**Figure 20**).

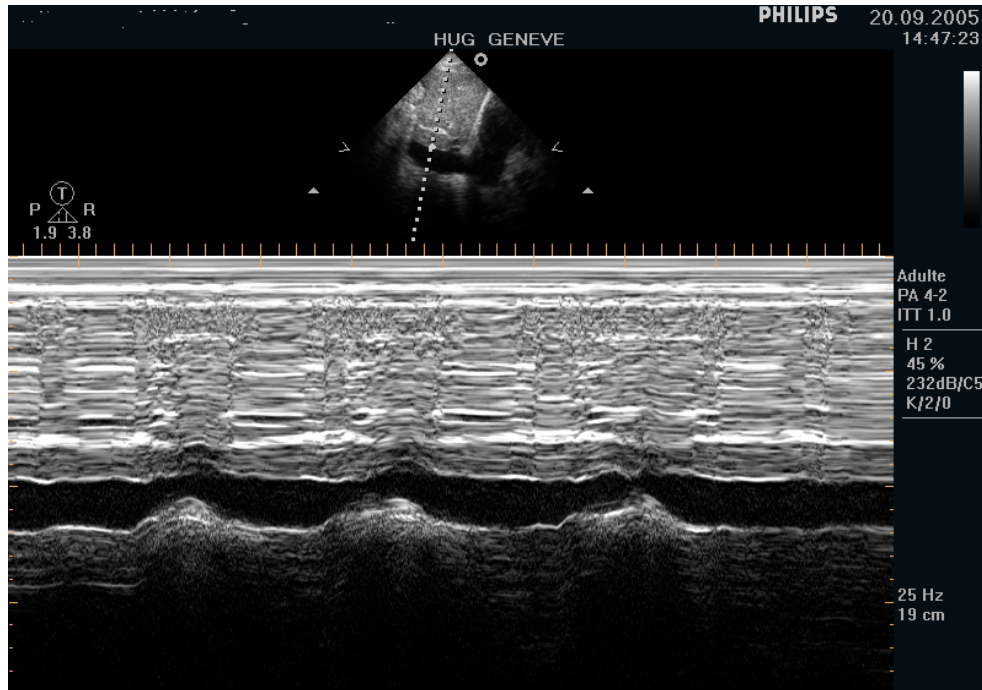


Figure 20 : Echocardiographie bidimensionnelle par voie sous-costale objectivant un collapsus inspiratoire de la veine cave inférieure.

En effet, comme nous l'avons déjà évoqué, lors d'une inspiration profonde, le flux sanguin augmente initialement puis se stabilise et plafonne malgré la diminution progressive de la pression pleurale (concept du « Starling resistor ») [176]. Ce « plafond » est déterminé par le collapsus des gros vaisseaux veineux [66] (**Figure 21**).

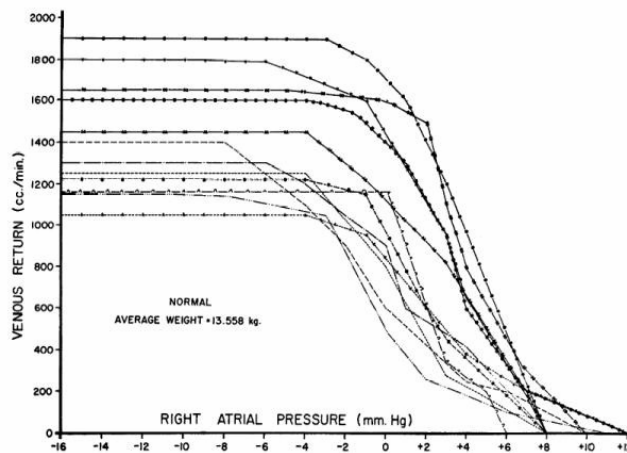


Figure 21 : Courbes de retour veineux enregistrées dans un modèle expérimental chez quatorze chiens à thorax ouvert. Cette figure objective clairement que le retour veineux augmente initialement (entre +8 et -2 de pression auriculaire droite; coté droit de la courbe) puis se stabilise et plafonne malgré une diminution progressive de la pression pleurale et de la pression auriculaire droite (concept du « Starling resistor » ; coté gauche de la courbe) [66].

L'afflux inspiratoire de sang dans l'oreillette droite et, respectivement, dans le VD est, paradoxalement, un des facteurs responsables de la diminution de la pression aortique lors de l'inspiration dans certaines conditions. En effet, une expansion ventriculaire droite excessive peut gêner la fonction du VG, parce que les ventricules partagent le septum et tous deux sont situés à l'intérieur de la membrane péricardique, qui est peu compliante [161]. Il en résulte que toute augmentation volémique d'un ventricule, en deçà d'un minimum (« unstressed volume » ou volume non contraint ou non mobilisable ; **Figure 1**) [37] se fera aux dépens du volume de l'autre, ceci étant nommé interdépendance bi-ventriculaire [161, 167, 177]. Lors de l'inspiration le volume de remplissage du VD augmente, faisant bomber le septum dans la cavité ventriculaire gauche. Le bombement limite le volume télédiastolique du VG et aboutit à une diminution du volume d'éjection systémique et finalement abaisse la pression aortique [177]. Durant l'expiration, en VS, la pression pleurale se rapproche de la pression atmosphérique, élevant relativement la pression auriculaire droite par rapport à l'inspiration. Si cette dernière est plus élevée que la pression dans les veines extra-thoraciques, le RV systémique diminuera voir cessera jusqu'à la prochaine inspiration. Lors de la VMPP en revanche, la pression pleurale reste positive durant le cycle respiratoire, limitant le RV sanguin surtout pendant l'insufflation [178]. Une élévation de la pression veineuse systémique par l'administration intravasculaire rapide de cristalloïdes ou de colloïdes permet

de rétablir un gradient de pression entre les veines extra-thoraciques et l'oreillette droite et ainsi d'améliorer le RV [178].

B.1 Post-charge du ventricule droit

Au même titre que l'anatomie alvéolaire, l'anatomie vasculaire pulmonaire varie cycliquement avec la respiration. L'état d'inflation des poumons est un déterminant important d'une part, de la résistance qu'oppose l'arbre vasculaire pulmonaire à l'éjection du VD et d'autre part de la capacitance du lit vasculaire pulmonaire. Une relation en «U» caractérise la relation entre le volume d'insufflation des poumons et la résistance vasculaire pulmonaire [179]; cette résistance est déterminée par l'anatomie vasculaire instantanée [180]. La circulation pulmonaire peut être divisée en vaisseaux extra-alvéolaires et alvéolaires en fonction de la pression qui les entoure [180]. Les vaisseaux extra-alvéolaires (gros calibre) sont exposés à la pression interstitielle pulmonaire qui est approximativement égale à la pression pleurale. Lorsque le volume pulmonaire est petit, ces vaisseaux ont tendance à collaber, ce qui augmente la résistance vasculaire pulmonaire [179] (**Figure 22**). A l'inverse, lors d'une grande insufflation pulmonaire dilatant les alvéoles, ce sont les vaisseaux alvéolaires (capillaires, artérioles et veinules, selon la pression alvéolaire) qui sont collabés alors que les vaisseaux extra-alvéolaires sont dilatés au maximum [181]. L'équilibre entre les vaisseaux extra-alvéolaires et alvéolaires détermine la résistance vasculaire pulmonaire, mais celle-ci peut aussi être modifiée par des facteurs neuro-humoraux (Figure 6). En effet, la présence d'une pression partielle d'oxygène alvéolaire basse ou d'une acidose active la vasoconstriction hypoxique et augmente la résistance vasculaire pulmonaire [182]. L'augmentation de la postcharge du VD, alors que ce dernier est conçu pour travailler contre une faible résistance vasculaire, limite l'éjection ventriculaire (concept de « pression sensibilité du VD » décrit par Jardin). En résumé, sous ventilation à pression positive, la baisse de la PAM et du débit cardiaque est secondaire à la fois à la diminution du RV systémique [55] et à l'augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire [172].

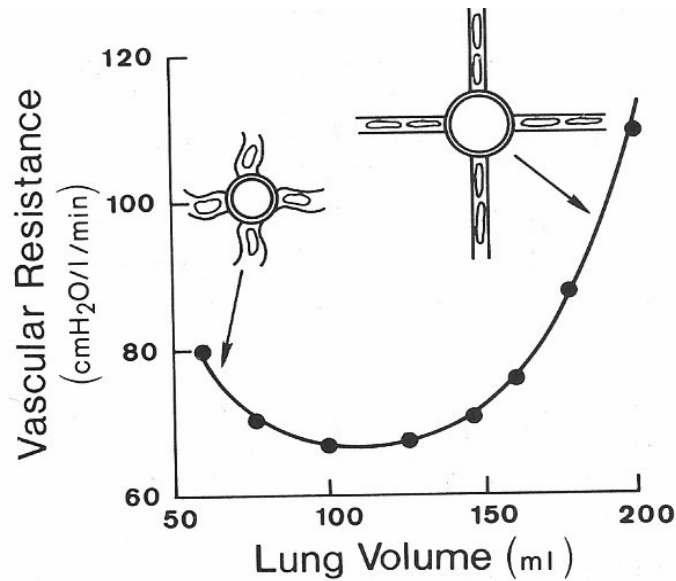


Figure 22 : Effet du volume pulmonaire sur la résistance vasculaire pulmonaire [179]

C. Effets de la ventilation sur le cœur gauche

C.1 Le retour veineux pulmonaire

Contrairement à l'oreillette droite, le flux sanguin retournant vers l'oreillette gauche ne subit pas de variation en relation avec les changements de la pression pleurale car l'oreillette gauche et les veines pulmonaires sont affectées simultanément par le même régime de pression pleurale. Néanmoins, elles sont soumises à des régimes différents de pression péricardique (exemple de la péricardite constrictive). Cependant, l'inflation pulmonaire détermine la capacitance du réservoir veineux pulmonaire, stockant ou expulsant plus ou moins de sang dans les veines pulmonaires [183] ce qui affecte de manière cyclique le remplissage auriculaire gauche [184, 185].

C.2 Post-charge du ventricule gauche

La résistance à l'éjection du VG est classiquement approchée par la pression artérielle systémique. *Buda* et coll. ont montré que la pression aortique (et de ce fait la pression artérielle systémique) peut être grandement modifiée par de larges variations de la pression pleurale qui affectent les performances cardiaques [186]. Un abaissement important de la

pression pleurale augmente la postcharge du VG (par exemple lors d'une manœuvre de Müller) et elle est diminuée lorsque la pression pleurale augmente (manœuvre de Valsalva) [187-189]. L'analyse de la pression transmurale du VG (pression intraventriculaire gauche réduite de la pression intrapéricardique) permet une meilleure compréhension de la postcharge du VG, plutôt que la seule mesure de la pression aortique systolique [186]. Ce phénomène devient physiologiquement important surtout lorsque la pression pleurale est très négative ou positive (asthme, exacerbation d'un syndrome obstructif chronique, toux, etc.) ou lorsque le VG est défaillant [181, 187].

D. Importance clinique de l'interaction cardio-pulmonaire sur le débit cardiaque systémique

La VMPP affecte différemment la circulation systémique, si l'on considère l'état de la fonction systolique ventriculaire gauche. Premièrement, si cette dernière est normale, le patient sera en «précharge dépendance» (**Figure 18**) [5, 190] par un effet de diminution du RVen («saignée» mécanique). Si, en revanche, le VG est défaillant, ce sera la résultante des effets sur : le RVen vers le VD (1), le RVen pulmonaire (2), la pression transmurale du VG (c'est-à-dire la postcharge) (3) et finalement sur l'oxygénation [191, 192] (4) qui déterminera les effets de cette ventilation sur le débit cardiaque systémique. Si l'on considère le premier de ces facteurs, une chute de la pression artérielle sera due à la diminution du RVen systémique, qui va limiter secondairement le RVen pulmonaire et le volume télédiastolique du VG, aboutissant à une chute du débit cardiaque gauche et de la PAM [165]. L'utilisation d'une pression positive en fin d'expiration (PEP) voire l'apparition d'une auto-PEP [193-195], vont aggraver ce phénomène par le biais de l'augmentation de la pression intrathoracique et pleurale [188]. Le second facteur va jouer un rôle en cas de survenue d'une pression d'insufflation élevée, surtout si la pathologie pulmonaire sous-jacente est non uniforme, et l'on peut assister à une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire secondaire à la distension alvéolaire induite par la VMPP [167, 196]. Cette augmentation de la résistance pulmonaire aura un effet négatif sur le remplissage du VG par la baisse du débit sanguin trans-pulmonaire et par l'effet d'une augmentation de la contrainte septale exercée sur le VG (interdépendance ventriculaire). Deux autres mécanismes ont un impact sur l'hémodynamique cardiaque pendant la ventilation à pression positive. Lors de l'insufflation,

le remplissage ventriculaire gauche peut être augmenté (1) par un effet de chasse mécanique du sang contenu dans les capillaires pulmonaires vers l'oreillette gauche (cas d'une hypervolémie) [183], (2) par une augmentation inspiratoire de la pression intrathoracique qui abaisse la post-charge ventriculaire gauche, améliorant ainsi l'éjection du VG [188].

E. Effets de la ventilation mécanique sur les conditions de charge et les éjections ventriculaires

L'insufflation mécanique chez un patient profondément sédaté est à l'origine d'une diminution de la précharge [165] et d'une augmentation de la post-charge ventriculaire droite [167]. La réduction de la précharge ventriculaire droite est secondaire à la gêne au RV en systémique [66] et l'augmentation de la post-charge ventriculaire droite est secondaire à l'augmentation du volume pulmonaire [179, 196]. Ces deux phénomènes sont à l'origine d'une baisse du VES ventriculaire droit par baisse de la précharge et augmentation de la contrainte à l'éjection du VD. La baisse inspiratoire du volume d'éjection du VD entraîne une diminution du remplissage ventriculaire gauche après un délai de trois à quatre battements cardiaques en raison du temps de transit pulmonaire prolongé [197]. Alors que la baisse de la précharge ventriculaire gauche est, quant à elle, suivie d'une baisse du volume d'éjection du VG qui va coïncider avec la phase expiratoire de la ventilation mécanique. Le phénomène est inverse lors de l'insufflation où le VES ventriculaire gauche augmente du fait d'un meilleur remplissage qui fait suite à une augmentation du volume systolique éjecté dans l'artère pulmonaire survenu trois battements plus tôt lors de la phase expiratoire. Cette interdépendance des deux ventricules qui sont montés en série [198] est à l'origine de variations respiratoires des deux VES lorsque les chambres ventriculaires sont « précharges-dépendantes » (**Figure 18**) [5, 190]. Cela va se traduire par une variation ventilatoire de la pression artérielle systolique qui nous renseigne sur la « précharge-dépendance » des ventricules [190, 199] et sur le bénéfice d'un RV [5]. Comme nous l'avons déjà indiqué, ce concept intègre le fait qu'un patient qui augmente son débit cardiaque et plus ou moins sa PAM dans les suites d'une perfusion de liquide intravasculaire est un R à l'augmentation de la précharge cardiaque. Ceci est d'autant plus important qu'au cours de l'insuffisance circulatoire aiguë, l'analyse de la littérature révèle que seulement 40-70% des patients sous ventilation mécanique sont R à une expansion volémique [5, 6], d'où l'importance de pouvoir

les distinguer des NR. Ces variations cycliques des VES secondaires à la ventilation mécanique sont les déterminants de ce qu'on a appelé communément les prédicteurs (indices) dynamiques (en opposition avec indices statiques mesurés en fin d'expiration) de la RRV. Ces indices dynamiques se traduisent par une variation ventilatoire de la pression artérielle systolique (Δ PAS) [190, 199], de la pression pulsée systémique (Δ PP) [200], des vitesses Doppler trans-aortique [201], du VES (SVV) [202], des temps de pré-éjection du VG (Δ PEP) [203], et des diamètres de veines caves supérieure (Δ VCS) et inférieure (Δ VCI) [56, 204, 205]. Toutes ces mesures nous renseignent sur la « précharge-dépendance » des ventricules avec une utilité clinique pour quantifier les effets hémodynamiques d'une expansion volémique [56, 190, 199-201, 203-206].

Dans certaines conditions **non exceptionnelles aux soins intensifs** comme le **cœur pulmonaire aigu**, l'utilisation du Δ PP peut être trompeuse et même dangereuse car à l'origine d'une infusion volumique délétère (faux positif) [207, 208]. Par ailleurs, il n'existe pas de consensus physiopathologique sur les déterminants majeurs de cette variation ventilatoire des volumes d'éjection systolique (« précharge-dépendance ») [207]. En effet, est-ce la variation du remplissage et/ou de la précharge VD ou est-ce la variation du VES VD qui définit la modification cyclique de ces indices sous ventilation mécanique? La cause prépondérante à l'origine de la variation ventilatoire des volumes d'éjection systolique dépend, en fait, de l'état fonctionnel de ces deux derniers organes. Lors de la ventilation mécanique d'un poumon sain (exemple: patient lors d'une anesthésie générale élective), c'est la variation du RVen et du remplissage ventriculaire droit qui détermine en grande partie le «swing» du VES de ce dernier [209]. Au contraire, dans le cas de patients déjà porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'une hyperinflation dynamique (auto-PEP) secondaire à une maladie pulmonaire obstructive ou un SDRA [172], c'est la variation du VES VD secondaire à l'augmentation de l'impédance pulmonaire qui détermine en grande partie le «swing» du VES de ce dernier [169, 208].

De plus récemment, dans un travail réalisé sur un modèle porcin ventilé par pression positive et soumis à un choc hémorragique, nous avons démontré qu'en l'absence hypovolémie, la Δ PAS et le Δ PP augmentaient lorsque était mise en place une **hypertension abdominale** [50, 210]. Dans un identique travail réalisé chez le lapin, une autre équipe retrouvait que la Δ PAS était influencé par une hypertension abdominale réalisée par insufflation de CO₂ mais pas le

ΔPP [211]. Des investigations supplémentaires sont donc nécessaires afin de faire le point sur le comportement des indices dynamiques dans ce contexte bien particulier qu'est l'HIA [212] **(Voir chapitre VII)**.

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

E.1 Réponse au remplissage vasculaire chez les patients de soins intensifs (**article 3-4**) [5, 11]

Nous exposons ici, deux revues de la littérature objectivant que les indices dynamiques de RRV sont d'une plus grande utilité que les indices statiques chez des patients des soins intensifs placés sous ventilation mécanique [5, 11]. Néanmoins, si chez les patients sédatisés profondément la question est résolue, suite à une étude récente et contradictoire [10] cette affirmation reste à prouver chez les patients qui déclenchent le ventilateur (aide inspiratoire) [8, 10].

Karim Bendjelid
Jacques-A. Romand

Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care

Received: 21 November 2002
Accepted: 21 November 2002
Published online: 21 January 2003
© Springer-Verlag 2003

K. Bendjelid (✉) · J.-A. Romand
Surgical Intensive Care Division,
Geneva University Hospitals,
1211 Geneva 14, Switzerland
e-mail: Karim.Bendjelid@hcuge.ch
Tel.: +41-22-3827452
Fax: +41-22-3827455

Abstract *Objective:* In mechanically ventilated patients the indices which assess preload are used with increasing frequency to predict the hemodynamic response to volume expansion. We discuss the clinical utility and accuracy of some indices which were tested as bedside indicators of preload reserve and fluid responsiveness in hypotensive patients under positive pressure ventilation. *Results and conclusions:* Although

preload assessment can be obtained with fair accuracy, the clinical utility of volume responsiveness-guided fluid therapy still needs to be demonstrated. Indeed, it is still not clear whether any form of monitoring-guided fluid therapy improves survival.

Keywords Positive pressure ventilation · Hypotension · Volume expansion · Cardiac index

Prediction is very difficult, especially about the future.

Niels Bohr

Introduction

Hypotension is one of the most frequent clinical signs observed in critically ill patients. To restore normal blood pressure, the cardiovascular filling (preload-defined as end-diastolic volume of both ventricular chambers), cardiac function (inotropism), and vascular resistance (afterload) must be assessed. Hemodynamic instability secondary to effective or relative intravascular volume depletion are very common, and intravascular fluid resuscitation or volume expansion (VE) allows restoration of ventricular filling, cardiac output and ultimately arterial blood pressure [1, 2]. However, in the Frank-Starling curve (stroke volume as a function of preload) the slope presents on its early phase a steep portion which is followed by a plateau (Fig. 1). As a consequence, when the plateau is reached, vigorous fluid resuscitation carries out the risk of generating volume overload and pulmonary edema and/or right-ventricular dysfunction. Thus in hypotensive patients methods able to unmask decreased preload and to predict whether car-

diac output will increase or not with VE have been sought after for many years. Presently, as few methods are able to assess ventricular volumes continuously and directly, static pressure measurements and echocardiographically measured ventricular end-diastolic areas are used as tools to monitor cardiovascular filling. Replacing static measurements, dynamic monitoring consisting in assessment of fluid responsiveness using changes in systolic arterial pressure, and pulse pressure induced by positive pressure ventilation have been proposed. The present review analyses the current roles and limitations of the most frequently used methods in clinical practice to predict fluid responsiveness in patients undergoing mechanical ventilation (MV) (Table 1).

One method routinely used to evaluate intravascular volume in hypotensive patients uses hemodynamic response to a fluid challenge [3]. This method consists in infusing a defined amount of fluid over a brief period of time. The response to the intravascular volume loading can be monitored clinically by heart rate, blood pressure, pulse pressure (systolic minus diastolic blood pressure), and urine output or by invasive monitoring with the measurements of the right atrial pressure (RAP), pulmonary artery occlusion pressure (Ppao), and cardiac output. Such a fluid management protocol assumes that the in-

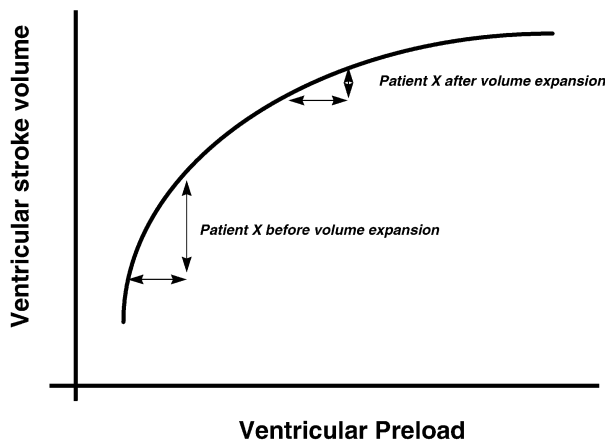


Fig. 1 Representation of Frank-Starling curve with relationship between ventricular preload and ventricular stroke volume in patient X. After volume expansion the same magnitude of change in preload recruit less stroke volume, because the plateau of the curve is reached which characterize a condition of preload independency

Table 1 Studies of indices used as bedside indicators of preload reserve and fluid responsiveness in hypotensive patients under positive-pressure ventilation (*BMI* body mass index, *CO* cardiac output, *CI* cardiac index, *SV* stroke volume, *SVI* stroke volume index, *IAC* invasive arterial catheter, *MV* proportion of patients mechanically ventilated, \uparrow increase, \downarrow decrease, *PAC* pulmonary artery catheter, *R* responders, *NR* nonresponders, *FC* fluid challenge,

travascular volume of the critically ill patients can be defined by the relationship between preload and cardiac output, and that changing preload with volume infusion affects cardiac output. Thus an increase in cardiac output following VE (patient responder) unmasks an hypovolemic state or preload dependency. On the other hand, lack of change or a decrease in cardiac output following VE (nonresponding patient) is attributed to a normovolemic, to an overloaded, or to cardiac failure state. Therefore, as the fluid responsiveness defines the response of cardiac output to volume challenge, indices which can predict the latter are necessary.

Static measurements for preload assessment

Measures of intracardiac pressures

According to the Frank-Starling law, left-ventricular preload is defined as the myocardial fiber length at the end

HES hydroxyethyl starch, *RL* Ringer's lactate, *Alb* albumin, Δ down delta down, Δ PP respiratory variation in pulse pressure, *LVEDV* left-ventricular end diastolic volume, *SPV* systolic pressure variation, *SVV* stroke volume variation, *TEE* transesophageal echocardiography, *Ppao* pulmonary artery occlusion pressure, *RAP* right atrial pressure, *RVEDV* right-ventricular-end diastolic volume, *FC* fluid challenge)

Variable measured	Technique	n	MV (%)	Volume (ml) and type of plasma substitute	Duration of FC (min)	Definition of R	Definition of NR	p: difference in baseline values R vs. NR	Reference
Rap	PAC	28	46	250 Alb 5%	20–30	\uparrow SVI	\downarrow SVI or unchanged	NS	37
Rap	PAC	41	76	300 Alb 4.5%	30	\uparrow CI	CI \downarrow or unchanged	NS	18
Rap	PAC	25	94.4	NaCl 9‰ + Alb 5% to \uparrow Ppao	Until \uparrow Ppao	\uparrow SV \geq 10%	\uparrow SV <10%	0.04	31
Rap	PAC	40	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	NS	36
Ppao	PAC	28	46	250 Alb 5%	20–30	\uparrow SVI	\downarrow SVI or unchanged	NS	37
Ppao	PAC	41	76	300 Alb 4.5%	30	\uparrow CI	CI \downarrow or unchanged	NS	18
Ppao	PAC	29	69	300–500 RL	? bolus	\uparrow CO >10%	CO \downarrow or unchanged	<0.01	40
Ppao	PAC	32	84	300–500 RL	?	\uparrow CI >20%	\uparrow CI <20%	NS	41
Ppao	PAC	16	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	0.1	42
Ppao	PAC	41	100	500 pPentastarch	15	\uparrow SV \geq 20%	\uparrow SV <20%	0.003	25
Ppao	PAC	25	94.4	NaCl 9‰, Alb 5% to \uparrow Ppao	Until \uparrow Ppao	\uparrow SV \geq 10%	\uparrow SV <10%	0.001	31
Ppao	PAC	40	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	NS	36
Ppao	PAC	19	100	500–750 HES 6%	10	\uparrow CO >10%	\uparrow SV <10%	0.0085	39
RVEDV	PAC	29	69	300–500 RL	? bolus	\uparrow CO >10%	CO \downarrow or unchanged	<0.001	40
RVEDV	PAC	32	84	300–500 RL	?	\uparrow CI >20%	\uparrow CI <20%	<0.002	41
RVEDV	PAC	25	94.4	NaCl 9‰, Alb 5% to \uparrow Ppao	Until \uparrow Ppao	\uparrow SV \geq 10%	\uparrow SV <10%	0.22	31
LVEDV	TEE	16	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	0.005	42
LVEDV	TEE	41	100	500 Pentastarch	15	\uparrow SV \geq 20%	\uparrow SV <20%	0.012	25
LVEDV	TEE	19	100	8 ml/kg HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	NS	79
LVEDV	TEE	19	100	500–750 HES 6%	10	\uparrow CO >10%	\uparrow SV <10%	NS	39
SPV	IAC	16	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	0.0001	42
SPV	IAC	40	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	<0.001	36
SPV	IAC	19	100	500–750 HES 6%	10	\uparrow CO >10%	\uparrow SV <10%	0.017	39
Δ down	IAC	16	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	0.0001	42
Δ down	IAC	19	100	500–750 HES 6%	10	\uparrow CO >10%	\uparrow SV <10%	0.025	39
Δ PP	IAC	40	100	500 HES 6%	30	\uparrow CI >15%	\uparrow CI <15%	<0.001	36

of the diastole. In clinical practice, the left-ventricular end-diastolic volume is used as a surrogate to define left-ventricular preload [4]. However, this volumetric parameter is not easily assessed in critically ill patients. In normal conditions, a fairly good correlation exists between ventricular end-diastolic volumes and mean atrial pressures, and ventricular preloads are approximated by RAP and/or Ppao in patients breathing spontaneously [5, 6]. Critically ill patients often require positive pressure ventilation, which modifies the pressure regimen in the thorax in comparison to spontaneous breathing. Indeed, during MV RAP and Ppao rise secondary to an increase in intrathoracic pressure which rises pericardial pressure. This pressure increase induces a decrease in venous return [7, 8] with first a decrease in right and few heart beats later in left-ventricular end-diastolic volumes, respectively [9, 10]. Under extreme conditions such as acute severe pulmonary emboli and/or marked hyperinflation, RAP may also rise secondary to an increase afterload of the right ventricle. Moreover, under positive pressure ventilation not only ventricular but also thoracopulmonary compliances and abdominal pressure variations are observed over time. Thus a variable relationship between cardiac pressures and cardiac volumes is often observed [11, 12, 13, 14]. It has also been demonstrated that changes in intracardiac pressure (RAP, Ppao) no longer directly reflect changes in intravascular volume [15]. Pinsky et al. [16, 17] have demonstrated that changes in RAP do not follow changes in right-ventricular end-diastolic volume in postoperative cardiac surgery patients under positive pressure ventilation. Reuse et al. [18] observed no correlation between RAP and right-ventricular end-diastolic volume calculated from a thermodilution technique in hypovolemic patients before and after fluid resuscitation. The discordance between RAP and right-ventricular end-diastolic volume measurements may result from a systematic underestimation of the effect of positive-pressure ventilation on the right heart [16, 17]. Nevertheless, the RAP value measured either with a central venous catheter or a pulmonary artery catheter is still used to estimate preload and to guide intravascular volume therapy in patient under positive pressure ventilation [19, 20].

On the left side, the MV-induced intrathoracic pressure changes, compared to spontaneously breathing, only minimally alters the relationship between left atrial pressure and left-ventricular end-diastolic volume measurement in postoperative cardiac surgery patients [21]. However, several other studies show no relationship between Ppao and left-ventricular end-diastolic volume measured by either radionuclide angiography [12, 22], transthoracic echocardiography (TTE) [23], or transesophageal echocardiography (TEE) [24, 25, 26]. The latter findings may be related to the indirect pulmonary artery catheter method for assessing left atrial pressure [27, 28], although several studies have demonstrated

that Ppao using PAC is a reliable indirect measurement of left atrial pressure [29, 30] in positive-pressure MV patients.

Right atrial pressure used to predict fluid responsiveness

Wagner et al. [31] reported that RAP was significantly lower before volume challenge in responders than in nonresponders ($p=0.04$) when patients were under positive pressure ventilation. Jellinek et al. [32] found that a RAP lower than 10 mmHg predicts a decrease in cardiac index higher than 20% when a transient 30 cm H₂O increase in intrathoracic pressure is administered. Presuming that the principle cause of decrease in cardiac output in the latter study was due to a reduction in venous return [9, 33, 34, 35], RAP predicts reverse VE hemodynamic effect. Nevertheless, some clinical investigations studying fluid responsiveness in MV patients have reported that RAP poorly predicts increased cardiac output after volume expansion [18, 36, 37]. Indeed, in these studies RAP did not differentiate patients whose cardiac output did or did not increase after VE (responders and nonresponders, respectively).

Ppao used to predict fluid responsiveness

Some studies have demonstrated that Ppao is a good predictor of fluid responsiveness [13, 31, 38]. Recently Bennett-Guerrero et al. [39] also found that Ppao was a better predictor of response to VE than systolic pressure variation (SPV) and left-ventricular end-diastolic area measured by TEE. However, several other studies noted that Ppao is unable to predict fluid responsiveness and to differentiate between VE-responders and VE-nonresponders [18, 25, 36, 37, 40, 41, 42]. The discrepancy between the results of these studies may partly reflect differences in patients' baseline characteristics (e.g., demographic differences, medical history, chest and lung compliances) at study entry. Furthermore, differences in location of the pulmonary artery catheter extremity relative to the left atrium may be present [43]. Indeed, according to its position, pulmonary artery catheter may display alveolar pressure instead of left atrial pressure (West zone I or II) [44]. The value of Ppao is also influenced by juxtacardiac pressure [45, 46] particularly if positive end-expiratory pressure (PEEP) is used [28]. To overcome the latter difficulty in MV patients when PEEP is used, nadir Ppao (Ppao measured after airway disconnection) may be used [46]. However, as nadir Ppao requires temporary disconnection from the ventilator, it might be deleterious to severely hypoxemic patients. No study has yet evaluated the predictive value of nadir Ppao for estimating fluid responsiveness in MV patients.

In brief, although static intracardiac pressure measurements such as RAP and Ppao have been studied and used for many years for hemodynamic monitoring, their low predictive value in estimating fluid responsiveness in MV patients must be underlined. Thus using only intravascular static pressures to guide fluid therapy can lead to inappropriate therapeutic decisions [47].

Measures of ventricular end-diastolic volumes

Radionuclide angiography [48], cineangiocardiology [49], and thermodilution [50] have been used to estimate ventricular volumes for one-half a century. In intensive care units, various methods have been used to measure ventricular end-diastolic volume at the bedside, such as radionuclide angiography [51, 52], TTE [23, 53, 54], TEE [55], and a modified flow-directed pulmonary artery catheter which allows the measurement of cardiac output and right-ventricular ejection fraction (and the calculation of right-ventricular end-systolic and end-diastolic volume) [31, 41].

Right-ventricular end-diastolic volume measured by pulmonary artery catheter used to predict fluid responsiveness

During MV right-ventricular end-diastolic volume measured with a pulmonary artery catheter is decreased by PEEP [56] but is still well correlated with cardiac index [57, 58] and is a more reliable predictor of fluid responsiveness than Ppao [40, 41]. On the other hand, other studies have found no relationship between change in right-ventricular end-diastolic volume measured by pulmonary artery catheter and change in stroke volume in two series of cardiac surgery patients [16, 18]. Similarly, Wagner et al. [31] found that right-ventricular end-diastolic volume measured by pulmonary artery catheter was not a reliable predictor of fluid responsiveness in patients under MV, and that Ppao and RAP were superior to right-ventricular end-diastolic volume. The discrepancy between the results of these studies may partly reflect the measurement errors of cardiac output due to the cyclic change induced by positive pressure ventilation [59, 60, 61, 62], the inaccuracy of cardiac output measurement obtained by pulmonary artery catheter when the flux is low [63], and the influence of tricuspid regurgitation on the measurement of cardiac output [64]. Moreover, as right-ventricular end-diastolic volume is calculated (stroke volume divided by right ejection fraction), cardiac output becomes a shared variable in the calculation of both stroke volume and right-ventricular end-diastolic volume, and a mathematical coupling may have contributed to the close correlation observed between these two variables. Nevertheless, right-ventricular end-diastolic volume compared to Ppao may be useful in a small group of patients with

high intra-abdominal pressure or when clinicians are reluctant to obtain off-PEEP nadir Ppao measurements [65].

Right-ventricular end-diastolic volume measured by echocardiography used to predict fluid responsiveness

TTE has been shown to be a reliable method to assess right-ventricular dimensions in patients ventilated with continuous positive airway pressure or positive-pressure ventilation [66, 67]. Using this approach, right-ventricular end-diastolic area is obtained on the apical four chambers view [68]. When no right-ventricular window is available, TEE is preferred to monitor right-ventricular end-volume in MV patients [53, 55, 69, 70, 71]. The latter method has become more popular in recent years due to technical improvements [72]. Nevertheless, no study has evaluated right-ventricular size measurements by TTE or TEE as a predictor of fluid responsiveness in MV patients.

Left-ventricular end-diastolic volume measured by echocardiography used to predict fluid responsiveness

TTE has been used in the past to measure left-ventricular end-diastolic volume and/or area [23, 67, 73, 74] in MV patients. However, no study has evaluated the left-ventricular end-diastolic volume and/or area measured by TTE as predictors of fluid responsiveness in MV patients. Due to its greater resolving power, TEE easily and accurately assesses left-ventricular end-diastolic volume and/or area in clinical practice [53, 75] except in patients undergoing coronary artery bypass grafting [76]. However, different studies have reported conflicting results about the usefulness of left-ventricular end-diastolic volume and/or area measured by TEE to predict fluid responsiveness in MV patients. Cheung et al. [26] have shown that left-ventricular end-diastolic area measured by TEE is an accurate method to predict the hemodynamic effects of acute blood loss. Other studies have reported either a modest [25, 42, 77] or a poor [78, 79] predictive value of left-ventricular end-diastolic volume and area to predict the cardiac output response to fluid loading. Recent studies have also produced conflicting results. Bennett-Guerrero et al. [39] measuring left-ventricular end-diastolic area with TEE before VE found no significant difference between responders and nonresponders. Paradoxically, Reuter et al. [80] found that left-ventricular end-diastolic area index assessed by TEE before VE predicts fluid responsiveness more accurately than RAP, Ppao, and stroke volume variation (SVV). In the future three-dimensional echocardiography could supplant other methods for measuring left-ventricular end-diastolic volume and their predictive value of fluid responsiveness. In a word, although measurements of

ventricular volumes should theoretically reflect preload dependence more accurately than other indices, conflicting results have been reported so far. These negative findings may be related to the method used to estimate end-diastolic ventricular volumes which do not reflect the geometric complexity of the right ventricle and to the influences of the positive intrathoracic pressure on left-ventricular preload, afterload and myocardial contractility [81].

Dynamic measurements for preload assessment

Measure of respiratory changes in systolic pressure, pulse pressure, and stroke volume

Positive pressure breath decreases temporary right-ventricular end-diastolic volume secondary to a reduction in venous return [7, 82]. A decrease in right-ventricular stroke volume ensues which become minimal at end positive pressure breath. This inspiratory reduction in right-ventricular stroke volume induces a decrease in left-ventricular end-diastolic volume after a phase lag of few heart beats (due to the pulmonary vascular transit time [83]), which becomes evident during the expiratory phase. This expiratory reduction in left-ventricular end-diastolic volume induces a decrease in left-ventricular stroke volume, determining the minimal value of systolic blood pressure observed during expiration. Conversely, the inspiratory increase in left-ventricular end-diastolic volume determining the maximal value of systolic blood pressure is observed secondary to the rise in left-ventricular preload reflecting the few heart beats earlier increased in right-ventricular preload during expiration. Furthermore, increasing lung volume during positive pressure ventilation may also contribute to the increased pulmonary venous blood flow (related to the compression of pulmonary blood vessels [84]) and/or to a decrease in left-ventricular afterload [85, 86, 87], which together induce an increase in left-ventricular preload. Finally, a decrease in right-ventricular end-diastolic volume during a positive pressure breath may increase left-ventricular compliance and then left-ventricular preload [88]. Thus due to heart-lung interaction during positive pressure ventilation the left-ventricular stroke volume varies cyclically (maximal during inspiration and minimal during expiration).

These variations have been used clinically to assess preload status and predict fluid responsiveness in deeply sedated patients under positive pressure ventilation. In 1983 Coyle et al. [89] in a preliminary study demonstrated that the SPV following one mechanical breath is increased in hypovolemic sedated patients and decreased after fluid resuscitation. This study defined SPV as the difference between maximal and minimal values of systolic blood pressure during one positive pressure me-

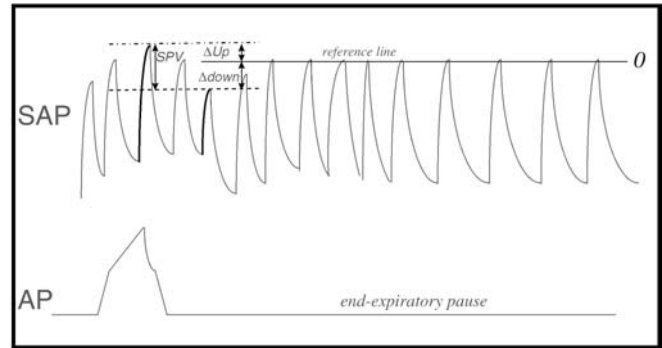


Fig. 2 Systolic pressure variation (SPV) after one mechanical breath followed by an end-expiratory pause. Reference line permits the measurement of Δ_{up} and Δ_{down} . **SPV** Maximal and minimal pulse pressure. **AP** Airway pressure; **SAP** systolic arterial pressure

chanical breath. Using the systolic pressure at end expiration as a reference point or baseline the SPV was further divided into two components: an increase (Δ_{up}) and a decrease (Δ_{down}) in systolic pressure vs. baseline (Fig. 2). These authors concluded that in hypovolemic patients Δ_{down} was the main component of SPV. These preliminary conclusions were confirmed in 1987 by Perel et al. [90] who demonstrated that SPV following a positive pressure breath is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs. Thereafter Coriat et al. [91] demonstrated that SPV and Δ_{down} predict the response of cardiac index to VE in a group of sedated MV patients after vascular surgery. Exploring another pathophysiological concept, Jardin et al. [92] found that pulse pressure (PP; defined as the difference between the systolic and the diastolic pressure) is related to left-ventricular stroke volume in MV patients. Using these findings, Michard et al. [35, 36,] have shown that respiratory changes in PP [$\Delta PP = \text{maximal PP at inspiration (PPmax)} - \text{minimal PP at expiration (PPmin)}$]; (Fig. 2) and calculated as: $\Delta PP (\%) = 100 (PPmax - PPmin) / (PPmax + PPmin) / 2$] predict the effect of VE on cardiac index in patients with acute lung injury [35] or septic shock [36]. The same team proposed another approach to assess SVV in MV patients and to predict cardiac responsiveness to VE [79]. Using Doppler measurement of beat-to-beat aortic blood flow, they found that respiratory change in aortic blood flow maximal velocity predicts fluid responsiveness in septic MV patients. Measuring SVV during positive pressure ventilation by continuous arterial pulse contour analysis, Reuter et al. [80] have recently demonstrated that SVV accurately predicts fluid responsiveness following volume infusion in ventilated patients after cardiac surgery.

Systolic pressure variation used to predict fluid responsiveness

The evaluation of fluid responsiveness by SPV is based on cardiopulmonary interaction during MV [93, 94]. In 1995 Rooke et al. [95] found that SPV is a useful monitor of volume status in healthy MV patients during anesthesia. Coriat et al. [91] confirmed the usefulness of SPV for estimating response to VE in MV patients after vascular surgery. Ornstein et al. [96] have also shown that SPV and Δ down are correlated with decreased cardiac output after controlled hemorrhage in postoperative cardiac surgical patients. Furthermore, Tavernier et al. [42] found Δ down before VE to be an accurate index of the fluid responsiveness in septic patients, and that a Δ down value of 5 mmHg is the cutoff point for distinguishing responders from nonresponders to VE. Finally, in septic patients Michard et al. [36] found that SPV is correlated with volume expansion-induced change in cardiac output. However, Denault et al. [81] have demonstrated that SPV is not correlated with changes in left-ventricular end-diastolic volume measured by TEE in cardiac surgery patients. Indeed, in this study, SPV was observed despite no variation in left-ventricular stroke volume, suggesting that SPV involves processes independent of changes in the left-ventricular preload (airway pressure, pleural pressure, and its resultant afterload) [81].

Pulse pressure variation used to predict fluid responsiveness

Extending the concept elaborated by Jardin et al. [92], Michard et al. [36] found that Δ PP predicted the effect of VE on cardiac output in 40 septic shock hypotensive patients. These authors demonstrated that both Δ PP and SPV, when greater than 15%, are superior to RAP and Ppao, for predicting fluid responsiveness. Moreover, Δ PP was more accurate and with less bias than SPV. These authors proposed Δ PP as a surrogate for stroke volume variation concept [93], which has not been validated yet. In another study these authors [35] included VE in six MV patients with acute lung injury and found that Δ PP is a useful guide to predict fluid responsiveness.

Stroke volume variation to predict fluid responsiveness

Using Doppler TEE, Feissel et al. [79] studied changes in left-ventricular stroke volume induced by the cyclic positive pressure breathing. By measuring the respiratory variation in maximal aortic blood flow velocity these authors predicted fluid responsiveness in septic MV patients. Left-ventricular stroke volume was obtained by multiplying flow velocity time integral over aortic valve

by valve opening area during expiration. However, this finding may be biased, as expiratory flow velocity time integral is a shared variable in the calculation of both cardiac output and expiratory maximal aortic blood flow velocity and a mathematical coupling may contribute to the observed correlation between changes in cardiac output and variation in maximal aortic blood flow velocity. Finally, Reuter et al. [80] used continuous arterial pulse contour analysis and found that SVV during positive pressure breath accurately predicts fluid responsiveness following VE in ventilated cardiac surgery patients [80]. Using the receiver operating characteristics curve, these authors demonstrated that the area under the curve is statistically greater for SVV (0.82; confidence interval: 0.64–1) and SPV (0.81; confidence interval: 0.62–1) than for RAP (0.45; confidence interval: 0.17–0.74) ($p < 0.001$) [97]. Concisely, dynamic indices have been explored to evaluate fluid responsiveness in critically ill patients. All of them have been validated in deeply sedated patients under positive-pressure MV. Thus such indices are useless in spontaneously breathing intubated patients, a MV mode often used in ICU. Moreover, regular cardiac rhythm is an obligatory condition to allow their use.

Conclusion

Positive pressure ventilation cyclically increases intrathoracic pressure and lung volume, both of which decrease venous return and alter stroke volume. Thus VE which rapidly restore cardiac output and arterial blood pressure is an often used therapy in hypotensive MV patients and indices which would predict fluid responsiveness are necessary. RAP, Ppao, and right-ventricular end-diastolic volume, which are static measurements, have been studied but produced conflicting data in estimating preload and fluid responsiveness. On the other hand, SPV and Δ PP, which are dynamic measurements, have been shown to identify hypotension related to decrease in preload, to distinguish between responders and nonresponders to fluid challenge (Table 1), and to permit titration of VE in various patient populations.

Although there is substantial literature on indices of hypovolemia, only few studies have evaluated the cardiac output changes induced by VE in MV patients. Moreover, therapeutic recommendations regarding unmasked preload dependency states without hypotension need further studies. Finally, another unanswered question is related to patients outcome: does therapy guided by fluid responsiveness indices improve patients survival?

Acknowledgements The authors thank Dr. M.R. Pinsky, University of Pittsburgh Medical Center, for his helpful advice in the preparation of this manuscript. The authors are also grateful for the translation support provided by Angela Frei.

References

- Guyton AC, Richardson TQ, Langston JB (1964) Regulation of cardiac output and venous return. *Clin Anesth* 3:1–34
- Guyton AC (1967) Regulation of cardiac output. *N Engl J Med* 277:805–812
- Horst HM, Obeid FN (1986) Hemodynamic response to fluid challenge: a means of assessing volume status in the critically ill. *Henry Ford Hosp Med J* 34:90–94
- Suga H, Sagawa K (1974) Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 35:117–126
- Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, Dikshit K, Swan HJ (1973) Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 289:1263–1266
- Buchbinder N, Ganz W (1976) Hemodynamic monitoring: invasive techniques. *Anesthesiology* 45:146–155
- Cournand A, Motley H, Werko L, Richards D (1948) Physiological studies of the effect of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am J Physiol* 152:162–174
- Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S (1992) Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Am Rev Respir Dis* 146:4–10
- Potkin RT, Hudson LD, Weaver LJ, Trobaugh G (1987) Effect of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular function in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 135:307–311
- Fewell JE, Abendschein DR, Carlson CJ, Murray JF, Rapaport E (1980) Continuous positive-pressure ventilation decreases right and left ventricular end-diastolic volumes in the dog. *Circ Res* 46:125–132
- McKenney PA, Apstein CS, Mendes LA, Connelly GP, Aldea GS, Shemin RJ, Davidoff R (1994) Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 24:1189–1194
- Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ (1981) Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med* 9:437–443
- Packman MI, Rackow EC (1983) Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 11:165–169
- Jardin F, Gueret P, Dubourg O, Farcot JC, Margairaz A, Bourdarias JP (1985) Right ventricular volumes by thermol-dilution in the adult respiratory distress syndrome. A comparative study using two-dimensional echocardiography as a reference method. *Chest* 88:34–39
- Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18:142–147
- Pinsky MR, Desmet JM, Vincent JL (1992) Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis* 146:681–687
- Pinsky MR (1994) Cardiovascular effects of ventilatory support and withdrawal. *Anesth Analg* 79:567–576
- Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR (1990) Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 98:1450–1454
- Saarela E, Kari A, Nikki P, Rauhala V, Iisalo E, Kaukinen L (1991) Current practice regarding invasive monitoring in intensive care units in Finland. A nationwide study of the uses of arterial, pulmonary artery and central venous catheters and their effect on outcome. The Finnish Intensive Care Study Group. *Intensive Care Med* 17:264–271
- Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M (1998) Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 24:147–151
- Guyton RA, Chiavarelli M, Padgett CA, Cheung EH, Staton GW, Hatcher CR (1987) The influence of positive end-expiratory pressure on intrapericardial pressure and cardiac function after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1:98–107
- Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, Giotto G, Abrouk F, Steg G, Macquin-Mavier I, Zapol WM (1988) Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 69:171–179
- Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP (1994) Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 20:550–554
- Hinder F, Poelaert JJ, Schmidt C, Hoeft A, Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H (1998) Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 15:633–640
- Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD (2000) The use of transoesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 90:351–355
- Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, Aukburg SJ, Berlin JA (1994) Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 81:376–387
- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283:447–451
- Berryhill RE, Benumof JL (1979) PEEP-induced discrepancy between pulmonary arterial wedge pressure and left atrial pressure: the effects of controlled vs. spontaneous ventilation and compliant vs. noncompliant lungs in the dog. *Anesthesiology* 51:303–308
- Humphrey CB, Gibbons JA, Folkert TL, Shapiro AR, Fosburg RG (1976) An analysis of direct and indirect measurements of left atrial filling pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71:643–647
- Lozman J, Powers SR Jr, Older T, Dutton RE, Roy RJ, English M, Marco D, Eckert C (1974) Correlation of pulmonary wedge and left atrial pressures. A study in the patient receiving positive end expiratory pressure ventilation. *Arch Surg* 109:270–277
- Wagner JG, Leatherman JW (1998) Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 113:1048–1054
- Jellinek H, Krafft P, Fitzgerald RD, Schwarz S, Pinsky MR (2000) Right atrial pressure predicts hemodynamic response to apneic positive airway pressure. *Crit Care Med* 28:672–688
- Van Trigt P, Spray TL, Pasque MK, Peyton RB, Pellom GL, Christian CM, Fagraeus L, Wechsler AS (1982) The effect of PEEP on left ventricular diastolic dimensions and systolic performance following myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 33:585–589
- Johnston WE, Vinten-Johansen J, Santamore WP, Case LD, Little WC (1989) Mechanism of reduced cardiac output during positive end-expiratory pressure in the dog. *Am Rev Respir Dis* 140:1257–1264

35. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL (1999) Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 159:935–939
36. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:134–138
37. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ (1981) The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery* 90:61–76
38. Krausz MM, Perel A, Eimerl D, Cotev S (1977) Cardiopulmonary effects of volume loading in patients in septic shock. *Ann Surg* 185:429–434
39. Bennett-Guerrero E, Kahn RA, Moskowitz DM, Falucci O, Bodian CA (2002) Comparison of arterial systolic pressure variation with other clinical parameters to predict the response to fluid challenges during cardiac surgery. *Mt Sinai J Med* 69:96–100
40. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA (1992) End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 127:817–821
41. Diebel L, Wilson RF, Heins J, Larky H, Warsow K, Wilson S (1994) End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma* 37:950–955
42. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P (1998) Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 89:1313–1321
43. Rajacich N, Burchard KW, Hasan FM, Singh AK (1989) Central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure as estimates of left atrial pressure: effects of positive end-expiratory pressure and catheter tip malposition. *Crit Care Med* 17:7–11
44. Shasby DM, Dauber IM, Pfister S (1981) Swan-Ganz catheter location and left atrial pressure determine the accuracy of the wedge pressure when positive end-expiratory pressure is used. *Chest* 80:666–670
45. Raper R, Sibbald WJ (1986) Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. *Chest* 89:427–434
46. Pinsky M, Vincent JL, De Smet JM (1991) Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. *Am Rev Respir Dis* 143:25–31
47. Swenson JD, Bull D, Stringham J (2001) Subjective assessment of left ventricular preload using transesophageal echocardiography: corresponding pulmonary artery occlusion pressures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:580–583
48. Mullins CB, Mason DT, Ashburn WL, Ross J (1969) Determination of ventricular volume by radioisotope-angiography. *Am J Cardiol* 24:72–78
49. Kasser IS, Kennedy JW (1969) Measurement of left ventricular volumes in man by single-plane cineangiography. *Invest Radiol* 4:83–90
50. Balcon R, Oram S (1968) Measurement of right ventricular end-systolic and end-diastolic volumes by the thermodilution technique. *Br Heart J* 30:690–695
51. Viquerat CE, Righetti A, Suter PM (1983) Biventricular volumes and function in patients with adult respiratory distress syndrome ventilated with PEEP. *Chest* 83:509–514
52. Dhainaut JF, Devaux JY, Monsallier JF, Brunet F, Villemant D, Huyghebaert MF (1986) Mechanisms of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS. *Chest* 90:74–80
53. Terai C, Uenishi M, Sugimoto H, Shimazu T, Yoshioka T, Sugimoto T (1985) Transesophageal echocardiographic dimensional analysis of four cardiac chambers during positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 63:640–646
54. Jardin F, Brun-Ney D, Hardy A, Aegerter P, Beauchet A, Bourdarias JP (1991) Combined thermodilution and two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular function during respiratory support with PEEP. *Chest* 99:162–168
55. Vieillard A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F (2001) Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 94:400–406
56. Jellinek H, Krafft P, Hiesmayr M, Steltzer H (1997) Measurement of right ventricular performance during apnea in patients with acute lung injury. *J Trauma* 42:1062–1067
57. Diebel LN, Myers T, Dulchavsky S (1997) Effects of increasing airway pressure and PEEP on the assessment of cardiac preload. *J Trauma* 42:585–590
58. Cheatham ML, Nelson LD, Chang MC, Safcsak K (1998) Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients on positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 26:1801–186
59. Jansen JR, Schreuder JJ, Bogaard JM, van Rooyen W, Versprille A (1981) Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation. *J Appl Physiol* 51:584–591
60. Stevens JH, Raffin TA, Mihm FG, Rosenthal MH, Stetz CW (1985) Thermodilution cardiac output measurement. Effects of the respiratory cycle on its reproducibility. *JAMA* 253:2240–2242
61. Okamoto K, Komatsu T, Kumar V, Sanchala V, Kubal K, Bhalodia R, Shibutani K (1986) Effects of intermittent positive-pressure ventilation on cardiac output measurements by thermodilution. *Crit Care Med* 14:977–980
62. Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille A (1990) An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 16:422–425
63. Siniorkakis EE, Nikolaou NI, Sarantopoulos CD, Sotirelos KT, Iliopoulos NE, Bonoris PE (1994) Volume loading in predominant right ventricular infarction: bedside haemodynamics using rapid response thermistors. *Eur Heart J* 15:1340–1347
64. Spinale FG, Mukherjee R, Tanaka R, Zile MR (1992) The effects of valvular regurgitation on thermodilution ejection fraction measurements. *Chest* 101:723–731
65. Yu M, Takiguchi S, Takanishi D, Myers S, McNamara JJ (1995) Evaluation of the clinical usefulness of thermodilution volumetric catheters. *Crit Care Med* 23:681–686
66. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP (1984) Echocardiographic evaluation of ventricles during continuous positive airway pressure breathing. *J Appl Physiol* 56:619–627
67. Huemer G, Kolev N, Kurz A, Zimpfer M (1994) Influence of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance assessed by Doppler two-dimensional echocardiography. *Chest* 106:67–73
68. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP (1997) Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 111:209–217
69. Mathru M, Kleinman B, Dries DJ, Rao T, Calandra D (1990) Effect of opening the pericardium on right ventricular hemodynamics during cardiac surgery. *Chest* 98:120–123

70. Schuster S, Erbel R, Weilemann LS, Lu WY, Henkel B, Welck S, Schinzel H, Meyer J (1990) Hemodynamics during PEEP ventilation in patients with severe left ventricular failure studied by transesophageal echocardiography. *Chest* 97:1181–1189
71. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, Camus C, Suprin E, Jouannic I, Thomas R (1997) Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 23:664–670
72. Vignon P, Mentec H, Terre S, Gastinne H, Gueret P, Lemaire F (1994) Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 106:1829–1834
73. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP (1990) Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 18:1055–1060
74. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP (1999) Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 116:1354–1359
75. Clements FM, Harpole DH, Quill T, Jones RH, McCann RL (1990) Estimation of left ventricular volume and ejection fraction by two-dimensional transoesophageal echocardiography: comparison of short axis imaging and simultaneous radionuclide angiography. *Br J Anaesth* 64:331–336
76. Urbanowicz JH, Shaaban MJ, Cohen NH, Cahalan MK, Botvinick EH, Chatterjee K, Schiller NB, Dae MW, Matthay MA (1990) Comparison of transesophageal echocardiographic and scintigraphic estimates of left ventricular end-diastolic volume index and ejection fraction in patients following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 72:607–612
77. van Daele ME, Trouwborst A, van Woerkens LC, Tenbrinck R, Fraser AG, Roelandt JR (1994) Transesophageal echocardiographic monitoring of preoperative acute hypervolemic hemodilution. *Anesthesiology* 81:602–609
78. Greim CA, Roewer N, Apfel C, Laux G, Schulte am Esch J (1997) Relation of echocardiographic preload indices to stroke volume in critically ill patients with normal and low cardiac index. *Intensive Care Med* 23:411–416
79. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL (2001) Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119:867–873
80. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE (2002) Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28:392
81. Denault AY, Gasior TA, Gorcsan J, 3rd, Mandarino WA, Deneault LG, Pinsky MR (1999) Determinants of aortic pressure variation during positive-pressure ventilation in man. *Chest* 116:176–186
82. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG (1966) Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 27:584–590
83. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH (1980) Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol* 49:124–131
84. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, Permutt S (1985) Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 58:954–963
85. Abel JG, Salerno TA, Panos A, Greyson ND, Rice TW, Teoh K, Lichtenstein SV (1987) Cardiovascular effects of positive pressure ventilation in humans. *Ann Thorac Surg* 43:198–206
86. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S (1988) Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 65:1244–1250
87. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M (1985) Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 58:1189–1198
88. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J (1967) Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 213:711–718
89. Coyle JP, Teplick RS, Michael CL, Davison JK (1983) Respiratory variations in systemic arterial pressure as an indicator of volume status. *Anesthesiology* 59:A53
90. Perel A, Pizov R, Cotev S (1987) Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 67:498–502
91. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P (1994) A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 78:46–53
92. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP (1983) Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 68:266–274
93. Michard F, Teboul JL (2000) Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 4:282–289
94. Gunn SR, Pinsky MR (2001) Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 7:212–217
95. Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y (1995) The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 80:925–932
96. Ornstein E, Eidelman LA, Drenger B, Elami A, Pizov R (1998) Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss. *J Clin Anesth* 10:137–140
97. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE (2002) Optimising fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 88:124–126

Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: A review of indexes used in intensive care

Alice Coudray, MD; Jacques-André Romand, MD, FCCM; Miriam Treggiari, MD, MPH; Karim Bendjelid, MD, MS

LEARNING OBJECTIVES

On completion of this article, the reader should be able to:

1. Define static and dynamic indexes.
2. List indexes that are valuable to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients.
3. Use this information in a clinical setting.

All authors have disclosed that they have no financial relationships or interests in any commercial companies pertaining to this educational activity.

Wolters Kluwer Health has identified and resolved all faculty conflicts of interest regarding this educational activity.

Visit the *Critical Care Medicine* Web site (www.ccmjournal.org) for information on obtaining continuing medical education credit.

Objective: In spontaneously breathing patients, indexes predicting hemodynamic response to volume expansion are very much needed. The present review discusses the clinical utility and accuracy of indexes tested as bedside indicators of preload reserve and fluid responsiveness in hypotensive, spontaneously breathing patients.

Data Source: We conducted a literature search of the MEDLINE database and the trial register of the Cochrane Group.

Study Selection: Identification of reports investigating, prospectively, indexes of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients. All the studies defined the response to fluid therapy after measuring cardiac output and stroke volume using the thermodilution technique. We did not score the methodological quality of the included studies before the data analysis.

Data Extraction: A total of eight prospective clinical studies in critically ill patients were included. Only one publication evaluated cardiac output changes induced by fluid replacement in a

selected population of spontaneously breathing critically ill patients.

Data Synthesis: Based on this review, we can only conclude that static indexes are valuable tools to confirm that the fluid volume infused reaches the cardiac chambers, and therefore these indexes inform about changes in cardiac preload. However, respiratory variation in right atrial pressure, which represents a dynamic measurement, seems to identify hypotension related to a decrease in preload and to distinguish between responders and nonresponders to a fluid challenge.

Conclusions: Further studies should address the question of the role of static indexes in predicting cardiac output improvement following fluid infusion in spontaneously breathing patients. (*Crit Care Med* 2005; 33:2757–2762)

KEY WORDS: fluid resuscitation; static indexes; dynamic indexes; monitoring

In critically ill patients, volume expansion is frequently used to improve the hemodynamic profile and restore adequate blood pressure when an absolute or relative hypovolemia is suspected (1). Thus, in the intensive care setting, hemodynamic

measurements (right atrial pressure [Rap], pulmonary artery occlusion pressure [Ppa], and cardiac output [CO]) are routinely used to evaluate preload dependency (1–3). However, several studies (1–3) demonstrated that these indexes are not reliable predictors of fluid respon-

siveness (FR). The results of these studies highlight that accurate indexes are needed to correctly predict the response to volume therapy in critically ill patients (3).

According to the Starling law, which describes a positive relation between cardiac muscle fiber length and contractility (4), fluid administration is thought to improve CO by increasing preload. However, beyond its ascending limb, the Starling curve reaches a plateau and further fluid administration can be deleterious, leading to right ventricular overload and/or pulmonary edema (5, 6). Several

Research Fellow, Surgical Intensive Care (AC), Lecturer (J-AR), Scientific Assistant Professor, Chef de Clinique Scientifique (KB), Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; Associate Professor of Anesthesiology, University of Washington, Seattle, WA (MT).

The authors declare no conflict of interest.

Address requests for reprints to: Karim Bendjelid,

MD, MS, Surgical Intensive Care Division, Geneva University Hospitals, CH-1211 Geneva 14, Switzerland. E-mail: Karim.Bendjelid@hcuge.ch

Copyright © 2005 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/01.CCM.0000189942.24113.65

Table 1. Summary study protocol and main results in eight studies identified in critically ill patients

Indexes Measured	Technique	Type of Patients	References	Nbre Pat	SB (%)	Nbre FC
Rap	PAC	Mixed	7	28	54	28
Rap	PAC	Mixed	9	41	24	82
Rap	PAC	Mixed	10	25	5.6	36
Rap	PAC	Mixed	11	33	36	31
Rap	PAC	Septic shock	12	18	33	18
Ppao	PAC	Mixed	7	28	54	28
Ppao	PAC	Mixed	9	41	24	82
Ppao	PAC	Mixed	14	15	31	22
Ppao	PAC	Trauma ± sepsis	13	26	16	65
Ppao	PAC	Mixed	11	33	36	31
Ppao	PAC	Mixed	10	25	5.6	36
Ppao	PAC	Septic shock	12	18	33	18
RVEDV	PAC/cardiac scintigraphy	Mixed	7	28	54	28
RVEDVI	PAC	Mixed	14	15	31	22
RVEDV	PAC	Trauma ± sepsis	13	26	16	65
RVEDVI	PAC	Mixed	10	25	5.6	36
RVEDVI	PAC/cardiac scintigraphy	Septic shock	12	18	33	18
RVEDVI	PAC	Mixed	9	41	24	82
LVEDV	PAC/cardiac scintigraphy	Mixed	7	28	54	28
LVEDVI	PAC/cardiac scintigraphy	Septic shock	12	18	33	18
ΔRap	PAC	Mixed	11	33	36	31
ΔRap	PAC	CABG	24	28	100	28
			Eight studies	214	37.5	310

indexes as Rap (7–10), Ppao (9–11), and ventricular end-diastolic volumes (12–14) have already been reported to predict FR in critically ill patients receiving positive pressure ventilation. When a fluid challenge was administered to mechanically ventilated (MV) patients (15), some patients increased CO (responders), whereas others did not (nonresponders) (16). Baseline filling pressures and volumes were compared among responders and nonresponders to evaluate if they could predict FR (1). Static indexes as Rap, Ppao, right ventricular end-diastolic volume index (RVEDVI), and left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) were not found to be accurate FR predictors in MV patients (3). In contrast, dynamic indexes (systolic pressure, pulse pressure, preejection period, and stroke volume variations secondary to respiratory cycle) have been shown to be reliable predictors of FR (17–20). Dynamic indexes, however, are valid only when measured in deeply sedated MV patients in sinus rhythm, since they result from heart-lung interaction during well-defined, stable, positive-pressure ventilation cycles (3).

Spontaneous breathing (SB) conditions differ from positive pressure ventilation in deeply sedated patients because intrathoracic pressure is negative during

inspiration (21, 22) and the respiratory rate is variable. Moreover, the amplitude of the intrathoracic pressure swings, in patients with no heart or lung diseases, is much lower in SB than in MV patients (23). Does this situation improve the reliability of static indexes to predict FR in SB patients? The present review analyzes the strengths and limitations of the most frequently used methods in clinical practice to predict FR in SB patients.

METHODS

Search Strategy. Combinations of key words related to FR (e.g., *fluid responsiveness, volume expansion, fluid challenge, preload assessment*) and SB adult subjects were used to search the MEDLINE database and trial register of the Cochrane Group. The last search was December 23, 2004. We checked the bibliographies of retrieved reports and reviews. We did not consider data from abstracts, letters, and animal studies.

Inclusion Criteria, End Points, and Definitions. Studies investigating FR in a selected deeply sedated MV population were excluded. All the studies cited in this review defined the response to fluid therapy after measuring cardiac output and stroke volume using the thermodilution technique (Table 1). When after volume infusion, cardiac output and/or stroke volume increased with at least a defined quantity, the patients were declared responders to fluid challenge. We did not score the method-

ological quality of the included studies before the data analysis.

RESULTS

Seven studies (7, 9–11, 13, 14, 24) and three reviews (1, 3, 25) were identified. An additional study (12) was found in the reference list of one of the review articles. Therefore, a total of eight prospective clinical studies in critically ill patients were included. Information from one additional study conducted in healthy volunteers was also included (26).

Static Measurements to Predict Fluid Responsiveness in Healthy Volunteers

Only one FR study was conducted in 12 healthy volunteers (26). Rap, Ppao, RVEDVI, LVEDVI, stroke volume index (SVI), and CO were assessed before and after the infusion of 3 L of normal saline. Ventricular volumes were calculated using ejection fraction assessed by radionuclide cineangiography, and CO was measured using the classic thermodilution technique. After 3 L of saline infusion, the four static indexes (Rap, Ppao, RVEDVI, LVEDVI) increased significantly. At baseline, no correlation was found between Rap and RVEDVI or

Table 1. —continued

Volume (mL) and Type of Plasma Substitute	Duration of FC	Definition of R	Definition of NR	Difference in Indexes' Baseline Values R vs. NR
250 Alb 5%	20–30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
300 Alb 4.5%	30 mins	↑ CI	CI ↓ or unchanged	NS
NaCl 0.9% + Alb 5%, FFP to ↑ Ppao	Until ↑ Ppao 3 mm Hg	↑ SV ≥10%	↑ SV <10%	.04
NaCl 0.9% to ↑ Rap	Until ↑ Rap ≥2 mm Hg	↑ CO ≥250 mL/min	↑ CO <250 mL/min	NS
500 mL FFP	30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	<.05
250 Alb 5%	20–30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
300 Alb 4.5%	30 mins	↑ CI	CI ↓ or unchanged	NS
300–500 RL	? (bolus)	↑ CO >10%	CO ↓ or unchanged	<.01
300–500 RL	?	↑ CI >20%	↑ CI <20%	NS
NaCl 0.9% to ↑ Rap	Until ↑ Rap ≥2 mm Hg	↑ CO ≥250 mL/min	↑ CO <250 mL/min	NS
NaCl 0.9%, Alb 5%	Until ↑ Ppao 3 mm Hg	↑ SV ≥10%	↑ SV <10%	.001
500 mL FFP	30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
250 Alb 5%	20–30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
300–500 RL	? (bolus)	↑ CO >10%	CO ↓ or unchanged	<.001
300–500 RL	?	↑ CI >20%	↑ CI <20%	<.05
NaCl 0.9%, Alb 5%	Until ↑ Ppao 3 mm Hg	↑ SV ≥10%	↑ SV <10%	0.22
500 mL FFP	30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
300 Alb 4.5%	30 mins	↑ CI	CI ↓ or unchanged	NS
250 Alb 5%	20–30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
500 mL FFP	30 mins	↑ SVI	↓ SVI or unchanged	NS
NaCl 0.9% to ↑ Rap	Until ↑ Rap ≥2 mm Hg	↑ CO ≥250 mL/min	↑ CO <250 mL/min	<.05
NaCl 0.9% to ↑ Rap	Until ↑ Rap ≥2 mm Hg	↑ CO ≥250 mL/min	↑ CO <250 mL/min	<.05

Eight studies: Nbre Pat, 214; SB, spontaneously breathing patients (37.5%); Nbre FC, 310; FC, fluid challenge; R, responders; NR, nonresponders; Rap, right atrial pressure; PAC, pulmonary artery catheter; Alb, albumin; SV, stroke volume; SVI, stroke volume index; NS, nonsignificant; FFP, fresh frozen plasma; CO, cardiac output; Ppao, pulmonary artery occlusion pressure; CI, cardiac index; RL, Ringer's lactate; RVEDV, right ventricular end-diastolic volume; RVEDVI, right ventricular end-diastolic volume index; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; ΔRap, decrease in Rap ≥1 mm Hg following spontaneous inspiration; CABG, coronary artery bypass graft.

between Ppao and LVEDVI. Neither Rap nor Ppao was correlated with SVI at baseline. Furthermore, none of the baseline indexes (Rap, Ppao, RVEDVI, LVEDVI) were correlated with change in cardiac index after the fluid challenge. Based on this study, it appears that static pressures and ventricular volume measurements do not predict cardiac index increase after volume expansion in healthy subjects (26). However, changes in static indexes after volume expansion were useful to confirm that the fluid administered filled the cardiac chambers, as indicated by their change in size.

Static Measurements to Predict Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients

Measures of Intracardiac Pressures. The venous-return-Rap curve is used to illustrate that venous return decreases when Rap (back-pressure) increases, given a constant mean systemic pressure (27–29). Furthermore, since venous return equals CO (29), we may assume that

the intravascular volume status can be defined by the relationship between preload and CO and that changing preload with volume infusion will affect CO (11). In physiologic conditions, a reasonably good correlation exists between ventricular end-diastolic volumes and mean atrial pressure. Thus, ventricular preload is approximated by Rap and/or Ppao in SB patients (30, 31). However, under pathologic conditions such as acute severe pulmonary embolism and/or marked hyperinflation, Rap may also increase secondary to an increased afterload of the right ventricle. Under these conditions, changes in intracardiac pressures (Rap, Ppao) no longer directly reflect changes in intravascular volume (3).

Regarding right atrial pressure as a predictor of fluid responsiveness, Wagner et al. (10) and Schneider et al. (12) reported that before a volume challenge, Rap was significantly lower in fluid responders than in nonresponders. However, the majority of patients were studied during positive pressure ventilation (94.4% and 67%, respectively). In three others studies (7, 9, 11) combining SB

and MV patients (46%, 76%, and 64% of MV patients), there was no relationship between initial Rap and FR. Based on these studies, the significance of Rap to predict FR in SB patients cannot be established definitively (Table 1). Interestingly, however, in all five studies (7, 9–12), Rap increased significantly after volume infusion.

When we examined pulmonary artery occlusion pressure as a predictor of fluid responsiveness, five of seven studies showed no relationship between initial Ppao and FR in a mixed population of SB and MV patients (7, 9, 11–13). An increase in Ppao after fluid infusion was observed in these five studies (7, 9, 11–13). The proportions of patients who were breathing spontaneously were 16%, 24%, 33%, 36%, and 54%. The other two studies had discrepant results (10, 14). The first one showed an initial Ppao higher in responders than in nonresponders (14), a result that is counterintuitive based on common physiologic knowledge. However, only 31% of the patients were SB, and it is unknown if SB and MV patients were equally distributed among respond-

ers and nonresponders (14). The second study showed significantly lower Ppao values in responders compared with nonresponders (10). However, in the latter study, only 5.6% of the patients were SB. Based on these reports, no conclusions can be drawn regarding the usefulness of Ppao to predict FR when attempting to restrict to SB patients only (Table 1).

In summary, even if static intracardiac pressure measurements such as Rap and Ppao have been used for many years for hemodynamic monitoring in critically ill patients, their predictive value in estimating FR in SB patients still needs to be determined. However, these indexes are certainly a valuable tool to confirm that the volume infused reached the cardiac chambers and thus inform about cardiac preload responsiveness.

Measures of Ventricular End-Diastolic Volumes. Radionuclide angiography (32), cineangiocardiology (33), and thermodilution (34) techniques have been used to estimate ventricular volumes for half a century. In the intensive care unit, different methods to assess ventricular end-diastolic volumes have been used at the bedside such as radionuclide angiography (35, 36), transthoracic echocardiography (37–39), transesophageal echocardiography (40), and a modified flow-directed pulmonary artery catheter that allows the measurement of CO and right ventricular ejection fraction (as well as the calculation of right ventricular end-systolic and end-diastolic volumes) (10, 13).

We examined right ventricular end-diastolic volume measured by pulmonary artery catheter as a predictor of fluid responsiveness. The pulmonary artery catheter equipped with a special thermal filament allows continuous CO measurement and RVEDVI calculation (10, 13). The latter index has been shown to correlate well with an independently measured continuous CO (absence of a mathematical coupling) (41). In two clinical studies, a significant association was found between low baseline RVEDVI and FR (13, 14). These studies, performed by the same group, included 16% and 31% of SB patients. In two others studies (9, 10), no correlation was found between baseline RVEDVI and response to volume challenge. These discrepancies could in part be explained by differences in the population studied. Indeed, Diebel et al. (13, 14) studied a majority of trauma patients who were younger and more likely to have healthy cardiovascular status (normal heart volumes at baseline), whereas the

other authors investigated elderly patients (higher prevalence of ischemic cardiomyopathy, with enlarged ventricles and reduced compliance) (9, 10) (Table 1). However, thermodilution-derived RVEDVI changes following volume infusion demonstrated that the volume infused reached the cardiac chambers (9, 14).

We next looked at right ventricular end-diastolic volume measured by pulmonary artery catheter and cardiac scintigraphy as a predictor of fluid responsiveness. Using the classic pulmonary artery catheter to measure CO and cardiac scintigraphy to estimate the right ventricular ejection fraction, the RVEDVI may be calculated (35). Two studies (7, 12) showed no relationship between baseline RVEDVI and FR. Again, the population was mixed in terms of requirement for respiratory support (33% and 54% of SB patients). One study, using RVEDVI calculated from cardiac scintigraphy, indicated that this index is a valuable tool to confirm that the volume infused filled the cardiac chambers (12).

Finally, we examined left ventricular end-diastolic volume measured by pulmonary artery catheter and cardiac scintigraphy as a predictor of fluid responsiveness. The same two studies (7, 12) measured LVEDVI as well (using the left ventricular ejection fraction). Both suggested that LVEDVI was not a good predictor of FR (Table 1). However, in one study, LVEDVI was shown to be a valuable tool to indicate that the volume infused reached the cardiac chambers (12).

Although measurement of ventricular volumes should reflect preload dependence more accurately than other indexes, their predictive value in estimating FR in critically ill patients is poor, with exception of two studies published by the same investigators (13, 14). Unfortunately, no study evaluated the value of RVEDVI and LVEDVI in predicting FR in a selected group of critically ill SB patients. However, these static indexes are valuable tools (9, 12, 14) to evaluate if the volume infused reached the cardiac chambers and to test the cardiac preload responsiveness.

Dynamic Measurements to Predict Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients

Respiratory Variations in Right Atrial Pressure as a Predictor of Fluid Responsiveness. During a normal inspiration, a decrease in pleural and pericardial pres-

sure is observed. This pressure change leads to a decrease in Rap, ultimately increasing venous return and right cardiac output. A few heartbeats later, the increase in right CO results in an elevation of the left CO.

Respiratory variation in Rap was investigated by Magder et al. (11, 24) as a predictor of FR. The hypothesis was that when the heart is not volume responsive (i.e., on the flat portion of the Starling curve), Rap will not fall during inspiration nor will the CO rise after volume infusion. In a first study (11), the authors included both SB (36%) and MV (64%) patients. In SB MV patients, the inspiratory fall in Rap was assessed during a short disconnection from ventilator. Rap had to fall by >1 mm Hg during inspiration to be considered positive for respiratory variations. Patients were excluded if the respiratory effort was not sufficient to generate at least a 2 mm Hg decrease in Ppao during inspiration. Respiratory variation in Rap (Δ Rap) was a very good predictor of FR. Importantly, the static Rap value before volume expansion was not a reliable index to discriminate responders from nonresponders to a fluid challenge (11) (Table).

The second study, by the same group of investigators (24), focused on a population of SB patients where Δ Rap was defined using the criteria previously described. Again, a strong association was found between Δ Rap and FR (Table).

DISCUSSION

The potential increase in vascular capacitance and capillary leakage may affect the predictive value of FR indexes. Indeed, volume infusion might increase either intravascular blood volume (venous pooling) or interstitial space (capillary leak) but not necessarily cardiac preload (42, 43). Unless some objective measure can confirm that the fluid infused led to an increase in ventricular volumes, cardiac preload responsiveness cannot be evaluated (11). Therefore, the validation of an indicator of FR requires the demonstration of two simultaneous conditions: a) that the index changed in parallel with the fluid load and that this change is associated with an increase in stroke volume; and b) that the baseline index (before volume expansion) is correlated with the change in stroke volume following volume infusion.

Briefly, dynamic indexes such as systolic pressure and pulse pressure varia-

Further studies should address the question of the role of static indexes in predicting cardiac output improvement following fluid infusion in spontaneously breathing patients.

tions have been investigated to evaluate FR in MV patients (3, 17–20). However, all of these indexes have been validated in deeply sedated patients under positive pressure ventilation. Therefore, their applicability cannot be extrapolated to SB intubated patients, a mechanical ventilation mode often used in critically ill intensive care patients. Moreover, regular cardiac rhythm is required to interpret these indexes.

Our primary goal when we planned this work was to perform a meta-analysis to respond to the question: Which index of fluid responsiveness is a valuable tool in spontaneously breathing patient? However, at completion of our literature search, it became apparent that conducting a formal meta-analysis would not have been appropriate, given the insufficient data reported in the literature and the heterogeneity of patient selection and techniques used to assess fluid responsiveness (e.g., volume [mL] and type of plasma substitute, duration of FC, percent of spontaneously breathing patients, responders definitions, type of patients). Moreover, we may expect that the data not presented may be of interest but would be very difficult to obtain as these studies were performed between 1981 and 1999.

Based on published literature, very limited information is available about the validity of static indexes (Rap, Ppao, RVEDVI, and LVEDVI) to predict FR in critically ill SB patients. Indeed, there was no patient selection or stratification based on the type of ventilatory support (i.e., both SB and MV patients were pooled in the analyses reported). As static indexes are modified by positive pressure ventilation, it is possible that the response to fluid challenge differs when fluids are administered to SB or MV

patients. It is necessary to analyze FR among SB and MV patients separately. Therefore, further studies are needed to evaluate if static indexes could be used as predictors of FR in SB critically ill patients.

With regard to dynamic indexes, only one study addressed FR in a selected group of SB critically ill patients (24) (Table). Δ Rap was evaluated and found to be reliable in predicting FR. In this study, however, the significance of Ppao variation (≥ 2 mm Hg inspiratory decrease) as an indicator of a sufficient respiratory effort may be questioned. Indeed, we may expect that if left ventricular chambers are overfilled or the pericardial constraint is increased, no variation in Ppao will occur even if the pleural pressure falls. Thus, further studies are also needed to confirm Δ Rap reliability in predicting FR in SB patients. Moreover, another question should be addressed: Does fluid therapy guided by FR indexes improve patient outcome? Indeed, it is still unclear if any form of monitoring-guided fluid therapy improves survival in SB patients.

CONCLUSIONS

Although the literature about indexes of hypovolemia is abundant, only one report investigated the CO changes induced by volume infusion in a selected population of critically ill patients breathing spontaneously. Based on this review, we can only conclude that static indexes are valuable tools to demonstrate that the volume load has affected the cardiac preload. It remains unclear whether static indexes can predict CO improvement following fluid infusion in critically ill SB patients. Finally, respiratory variation in Rap, which represents a dynamic measurement, seems to identify hypotension related to a decrease in preload and to distinguish between responders and non-responders to a fluid challenge (Table 1). This index is probably the most promising for the assessment of FR in critically ill SB patients.

We believe that there are no convincing data to claim that one index is superior to another one. Our work is an update of fluid responsiveness indexes in spontaneously breathing critically ill patients. It underlines that fluid responsiveness indexes in spontaneously breathing patients have not been studied extensively compared with mechanically ventilated patients.

REFERENCES

1. Michard F, Teboul JL: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000–2008
2. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
3. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
4. Starling E: The Linacre Lecture on the Law of the Heart Given at Cambridge, 1915. London, UK, Longmans, Green and Co, 1918
5. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al: Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003; 138:637–642
6. Boussat S, Jacques T, Levy B, et al: Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002; 28:712–718
7. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ: The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery* 1981; 90:61–76
8. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ: Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med* 1981; 9:437–443
9. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR: Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 1990; 98:1450–1454
10. Wagner JG, Leatherman JW: Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 1998; 113:1048–1054
11. Magder S, Georgiadis G, Cheong T: Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care* 1992; 7:76–85
12. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, et al: Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: A combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988; 116:103–112
13. Diebel L, Wilson RF, Heins J, et al: End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma* 1994; 37: 950–955
14. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, et al: End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 1992; 127:817–821
15. Horst HM, Obeid FN: Hemodynamic response to fluid challenge: A means of assessing volume status in the critically ill. *Henry Ford Hosp Med J* 1986; 34:90–94
16. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, et al: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:1001–1004

17. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89:1313–1321
18. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134–138
19. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, et al: Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002; 28:392–398
20. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA: The respiratory change in pre-ejection period: A new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* 2004; 96:337–342
21. Magder S: More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998; 24:651–653
22. Magder S: Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:151–155
23. Guyton AC: Regulation of cardiac output. *N Engl J Med* 1967; 277:805–812
24. Magder S, Lagonidis D: Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care* 1999; 14:164–171
25. Gunn SR, Pinsky MR: Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:212–217
26. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al: Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004; 32:691–699
27. Guyton AC, Satterfield JH, Harris JW: Dynamics of central venous resistance with observations on static blood pressure. *Am J Physiol* 1952; 169:691–699
28. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al: Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189:609–615
29. Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35:123–129
30. Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, et al: Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 289:1263–1266
31. Buchbinder N, Ganz W: Hemodynamic monitoring: Invasive techniques. *Anesthesiology* 1976; 45:146–155
32. Mullins CB, Mason DT, Ashburn WL, et al: Determination of ventricular volume by radioisotope-angiography. *Am J Cardiol* 1969; 24:72–78
33. Kasser IS, Kennedy JW: Measurement of left ventricular volumes in man by single-plane cineangiography. *Invest Radiol* 1969; 4:83–90
34. Balcon R, Oram S: Measurement of right ventricular end-systolic and end-diastolic volumes by the thermodilution technique. *Br Heart J* 1968; 30:690–695
35. Viquerat CE, Righetti A, Suter PM: Biventricular volumes and function in patients with adult respiratory distress syndrome ventilated with PEEP. *Chest* 1983; 83:509–514
36. Dhainaut JF, Devaux JY, Monsallier JF, et al: Mechanisms of decreased left ventricular preload during continuous positive pressure ventilation in ARDS. *Chest* 1986; 90:74–80
37. Terai C, Uenishi M, Sugimoto H, et al: Transesophageal echocardiographic dimensional analysis of four cardiac chambers during positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1985; 63:640–646
38. Jardin F, Brun-Ney D, Hardy A, et al: Combined thermodilution and two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular function during respiratory support with PEEP. *Chest* 1991; 99:162–168
39. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al: Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20:550–554
40. Vieillard A, Schmitt JM, Beauchet A, et al: Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001; 94:400–406
41. Nelson LD, Safcsak K, Cheatham ML, et al: Mathematical coupling does not explain the relationship between right ventricular end-diastolic volume and cardiac output. *Crit Care Med* 2001; 29:940–943
42. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al: Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: a prospective interventional study. *Crit Care* 2004; 8:R128–R136
43. Michard F, Reuter DA: Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med* 2003; 29:1396; author reply 1397

V. MONITORAGE NON INVASIF DE LA REPONSE AU REMPLISSAGE VASCULAIRE AUX SOINS INTENSIFS.

Longtemps considéré comme le « gold standard » du monitoring hémodynamique, le cathéter artériel pulmonaire est de plus en plus vivement critiqué du fait des possibles effets délétères associés à son utilisation [146]. De ce fait, des études prospectives randomisées contrôlées européennes et outre-Atlantique ont été menées ces dix dernières années et ont montré l'absence de bénéfice de l'utilisation du dit cathéter pour la prise en charge hémodynamique des patients de soins intensifs [213-215].

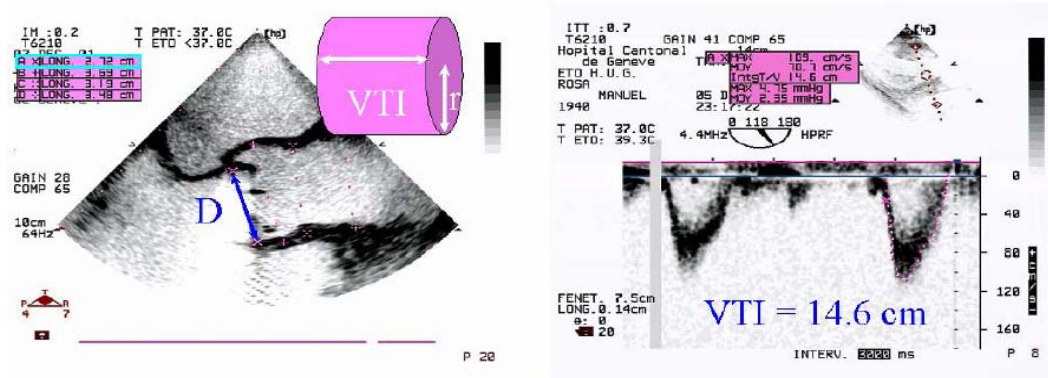
A ce jour, rares sont les indices non invasifs permettant de prédire la réponse hémodynamique lors d'un RV par infusion de volume. En effet, en dehors de l'échocardiographie [204, 205, 216-218], seule l'oxymétrie de pouls a été développée récemment pour mesurer la variation respiratoire de la pulse plethysmographie.

A. Mesure de la réponse au remplissage vasculaire au moyen de l'échocardiographie

L'échocardiographie-Doppler transthoracique (ETT) et/ou transœsophagienne (ETO) est une technique non invasive, réalisable au lit du patient, rapide et reproductible [219]. Depuis une vingtaine d'années, les appareils d'échographie cardiaque Doppler deviennent disponibles dans les unités de réanimation grâce au développement d'appareils polyvalents permettant, en utilisant différentes sondes, la réalisation d'un ensemble d'examen utiles aux patients de soins intensifs. En effet, actuellement, outre que ces appareils permettent la réalisation d'examen cardiaques, ils permettent d'investiguer le poumon [220, 221] et la circulation cérébrale [222]. L'ETT et l'ETO apportent des informations morphologiques cardiaques et hémodynamiques exhaustives et intéressantes: évaluation de la fonction systolique et diastolique du VG, mesure de la taille des cavités, recherche d'anomalies valvulaires et péricardiques [223], visualisation d'un shunt intracardiaque, diagnostic des pathologies de l'aorte thoracique et détection d'une embolie pulmonaire [224, 225]. Au cours des états de choc, l'ETO permet le plus souvent d'orienter la thérapeutique et de l'adapter régulièrement du fait de sa reproductibilité [172, 208]. Le principal obstacle à l'utilisation de

l'échocardiographie en réanimation est l'obligation de disposer d'opérateurs entraînés susceptibles de répondre aux demandes dans des délais très brefs et à toutes heures [219]. De plus, la qualité et l'intérêt des examens pratiqués dépendront du niveau de formation et de l'entraînement de l'opérateur [219].

Le débit cardiaque peut être calculé moyennant l'échocardiographie-Doppler après la mesure du VES au niveau de l'anneau aortique. A ce niveau et grâce à l'échocardiographie bidimensionnelle, le diamètre (D) de l'anneau est mesuré pendant la systole (repérage temporel grâce à l'onde T sur l'ECG) [226]. Par la suite, l'intégrale temps-vitesse de l'éjection aortique (VTI_{A0}) pourra alors être obtenue moyennant le Doppler pulsé au niveau de l'anneau. Le $VES = VTI_{A0} \times (\pi r^2 D^2 / 4)$, avec le DC qui sera égal à cette valeur multipliée par la fréquence cardiaque pendant la mesure (**Figure 23**).



$$CO = SV \times HR = VTI \times \pi r^2 \times HR$$

$$CO = (14.6 \times 5.8 = 85) \times 60 = 5.1 \text{ L/min}$$

Figure 23 : Principe et exemple du calcul du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique à partir de la vitesse au niveau de l'anneau aortique en utilisant l'échocardiographie-Doppler [227].

L'ETT permet aussi une estimation de la PVC grâce à la mesure du diamètre télé-expiratoire de la VCI, en fenêtre sous-costale, 2 cm avant son abouchement dans l'oreillette droite [52, 79, 82] ou grâce au recours au Doppler tissulaire (DTI) de l'anneau tricuspide [228]. Les pressions de remplissage du VG peuvent aussi être estimées au moyen du DTI de l'anneau mitral [229-232].

A.1 Appréciation de la réponse au remplissage vasculaire par la mesure du ΔV_{peak}

Utilisant l'échocardiographie transœsophagienne, Feissel et coll ont proposé, la variation respiratoire de la vitesse maximale du flux aortique (ΔV_{peak}) comme moyen simple pour apprécier la précharge dépendance de 19 patients en sepsis sévère voir en choc septique [201]. Les auteurs ont émis le postulat qu'un ΔV_{peak} ($\Delta V_{\text{peak}} = [V_{\text{peakmax}} - V_{\text{peakmin}} / (V_{\text{peakmax}} + V_{\text{peakmin}} / 2)] \times 100$) de grande amplitude serait le témoin d'une variation respiratoire du VES. Afin de vérifier cette supposition, ils ont réalisé chez 19 patients septiques et sous ventilation mécanique des remplissages vasculaires standardisés (8 ml/kg d'hydroxy-éthyl-amidon en 20 minutes) et démontré que le ΔV_{peak} était plus élevé ($20 \pm 6 \%$) chez les patients R au RV par rapport aux patients NR ($10 \pm 3 \%$). Dans cette étude, les patients Rs étaient définis par une augmentation de plus de 15 % de leur index cardiaque en réponse aux remplissages vasculaires et inversement pour les patients NR. Un seuil de 12 % permettait de discriminer R et NR avec une sensibilité et une spécificité de 100 % et de 89 %. Ainsi, plus le ΔV_{peak} était ample ($> 12 \%$) avant remplissage, plus la RRV était importante. Dans ce même travail [201] [201], les auteurs ont aussi objectivé que la mesure d'un indice statique de précharge, la surface télédiastolique du VG (STDVG), bien que mesurée avec une technique d'imagerie à haute résolution, n'était pas significativement différente entre les patients R et les NR, confirmant les travaux de Toussignant *et al* [4] mais pas ceux de Tavernier et coll [199]. En effet, dans ce dernier travail l'équipe lilloise a objectivé qu'une surface télédiastolique VG seuil de 9 cm/m² permettait de discriminer les patients R et patients NR avec une sensibilité et spécificité moindre que les indices dynamiques ΔPAS et sa composante delta down [199].

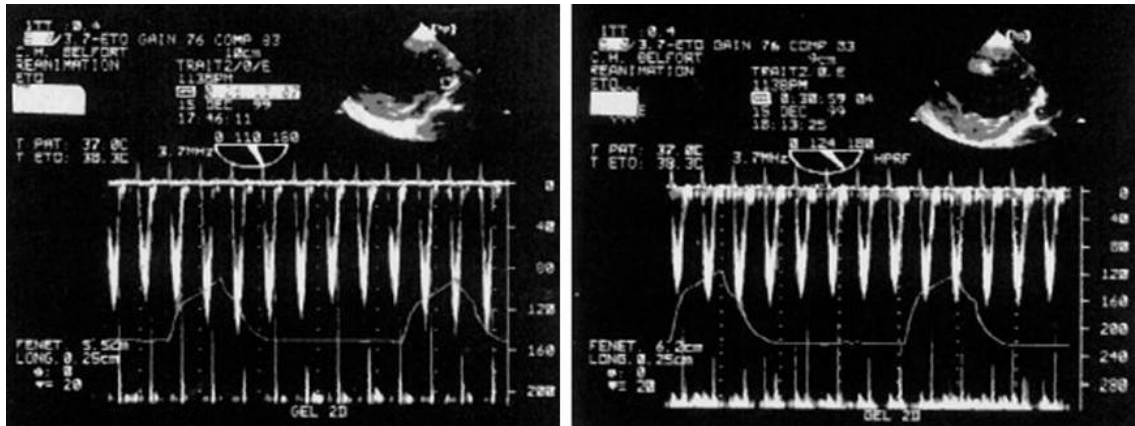


Figure 24 : Enregistrement simultané de la courbe de pression aérienne et de la vitesse maximale transaortique avant et après remplissage vasculaire chez un patient hypovolémique (R) [201]. Notez la variation respiratoire à gauche avant le remplissage vasculaire.

Plus récemment, dans une étude française réalisée chez des patients de réanimation pédiatrique, Durand *et al*, ont démontré que l'indice Doppler dynamique ΔV_{peak} , était un indice fiable et utile pour prédire la RRV chez 26 enfants âgés de 29 mois en moyenne [40]. Cette étude est très intéressante, car elle objective aussi que les ΔPAS et ΔPP ne sont pas des indices dynamiques valides pour prédire la RRV chez des enfants âgés de 2 à 3 ans et aux vaisseaux artériels très élastiques et extensibles [40]. Comme l'explique ces auteurs dans la discussion de leur manuscrit [40], ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que sur la base du « modèle de Windkessel » (**Voir Figure 3**), la pression pulsée chez l'enfant est moins ample pour un même VES car une grande partie du VES est stockée et restituée pendant la diastole en raison de la grande souplesse du réseau artériel de l'enfant [40].

Reste que ces résultats n'ont pas été validés par d'autres équipes comme le travail de Wiesenack et collaborateurs [233] qui ont rapporté dans une étude que ΔV_{peak} n'était pas un bon prédicteur de la réponse au remplissage chez les patients ayant subi une chirurgie cardiaque [233]. Comme nous l'avons déjà souligné, les paramètres Doppler entrant dans le calcul de la variabilité respiratoire ΔV_{peak} ne doivent pas être communs à ceux permettant le calcul de l'index cardiaque [5, 233, 234]. En effet, ces travaux où ΔV_{peak} est trouvé corrélé au changement de l'index cardiaque après RV ont pu bénéficier dans une certaine mesure d'un couplage mathématique entre l'indice testé et le moyen de définir la réponse au remplissage [5, 234]. Cette constatation, présume que la méthode utilisée pour définir la

réponse au remplissage peut abusivement consolider ou rejeter un concept scientifique robuste et qu'on ne peut pas être dans le même temps juge et partie [234].

A.2 Appréciation de la réponse au remplissage vasculaire par la mesure du ΔVTI_{AO}

Le VES, et donc ses variations, peuvent être évalués à partir de l'enveloppe spectrale du flux Doppler enregistré (intégrale temps vitesse) au niveau de l'anneau aortique (VTI_{AO}) selon la formule $VES = VTI_{AO} \times (\pi^2 D^2 / 4)$ (D correspondant au diamètre de l'anneau aortique en systole, onde T de l'ECG ; voir **Figure 23**). Cette méthode d'évaluation du VES du VG permet de s'affranchir du problème de la compliance aortique qui doit être pris en compte lors de l'utilisation des méthodes invasives (ΔPP , SVV par « pulse contour » PICCO^{MT} (Pulsion medical système, Munich, Germany) et FloTrac^{MT} (FloTrac sensor, Edwards life Science, Irvine, Ca, USA) aux moyens de cathéters artériels).

M. Slama et collaborateurs [217], dans une étude animale réalisée à Amiens en collaboration avec un laboratoire de la Nouvelle Orléans, ont comparé les indices classiques statiques de surface VD et VG à un nouvel indice dynamique (variabilité respiratoire des ITV_{AO} : ΔVTI_{AO}) défini selon la formule : $\Delta VTI_{AO} = VTImax - VTImin / (VTImax + VTImin / 2)$. Chez 12 lapins sous ventilation assistée par pression positive, les auteurs ont réalisé une hypovolémie par paliers réguliers de 5 ml jusqu'à 30 ml de saignements puis ont re-transfusé les volumes de sang soustraits en analysant l'évolution des indices statiques et dynamiques. Les conclusions de ce travail suggèrent qu'il existe une bonne corrélation entre la baisse du VES secondaire à l'hémorragie induite et l'augmentation de la ΔVTI_{AO} ($r = 0,93$; $p < 0,001$) de sorte que plus le lapin est hypovolémique, plus l'indice ΔVTI_{AO} en % est de grande amplitude (**Figure 25**). De plus, une étroite corrélation est trouvée entre ΔVTI_{AO} à -30 ml et l'augmentation du VESVG suite à la retransfusion du volume sanguin ($r = 0,83$; $p < 0,001$). Cet indice dynamique est donc prédictif de l'effet d'un RV sur le VESVG [217] comme objectivé par une autre étude animale de la même équipe [216]. Concernant, les études humaines, Monnet et coll ont objectivé que ΔVTI_{AO} mesuré par Doppler œsophagien était aussi un bon indice de la RRV chez 38 patients ventilés mécaniquement par pression positive et profondément sédaté [235].

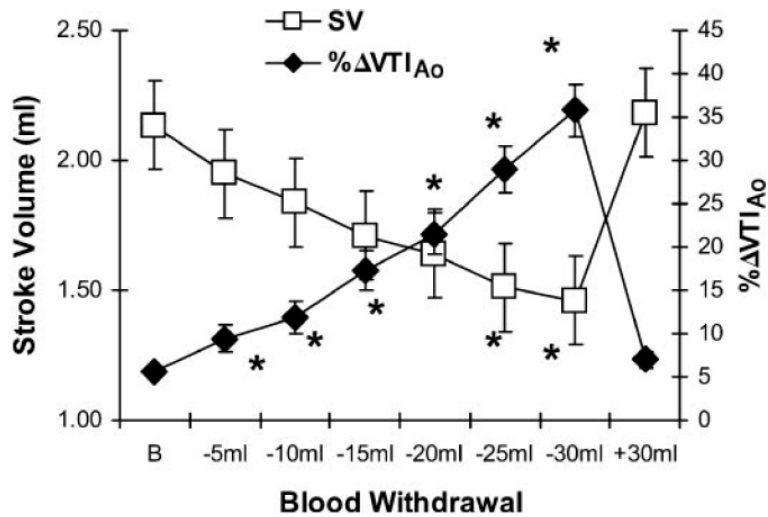


Figure 25 : effet de la soustraction et de la transfusion de sang sur le VES et le ΔVTI_{AO} [217]

Les déterminants de la ΔPAS et ΔPP lors d'une ventilation par pression positive résident aussi dans l'amplitude du VT utilisé [236, 237]. En effet, plusieurs études ont démontré qu'un VT au dessous de 8 ml/kg pouvait abolir les variations respiratoires de pression artérielle systolique et pulsée, présente normalement lors d'une hypovolémie [236, 237]. Néanmoins, plus récemment, Charron et al, ont démontré que ΔVTI_{AO} en % était moins affecté par l'amplitude du VT comme le sont les indices dynamiques dépendant de la composante « compliance aortique » [238] (**Figure 26**).

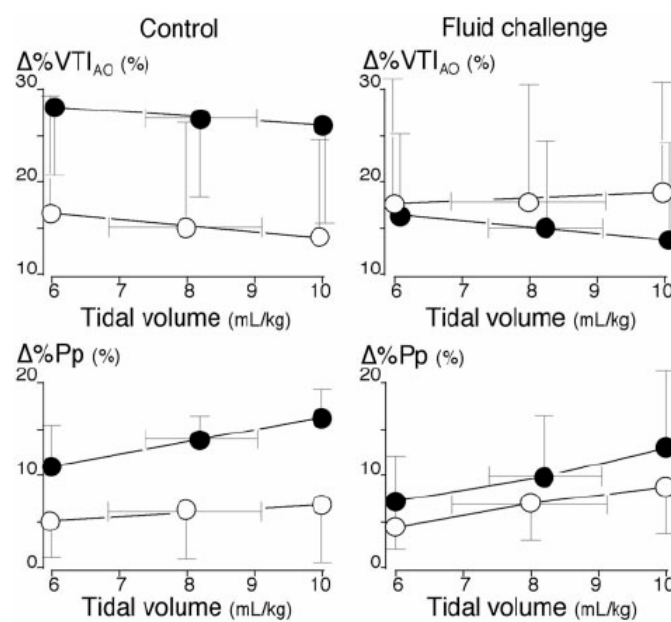


Figure 26: Représentation schématique de l'influence du volume courant sur le ΔPP et ΔVTI_{AO} avant (gauche) et après remplissage vasculaire (droite) chez des patients R (●) et NR (○). Cette figure objective que ΔVTI_{AO} s'affranchit de l'impact du volume courant et varie assez peu sous l'influence de ce dernier ce qui n'est pas le cas du ΔPP [238].

Ce que nous avons déjà souligné comme limite méthodologique pour le ΔV_{peak} , est encore plus valable pour le ΔVTI_{AO} , les paramètres Doppler entrant dans le calcul de ΔVTI_{AO} étant similaires à ceux permettant le calcul de l'index cardiaque.

A.3 Appréciation de la réponse au remplissage vasculaire par la mesure des variations respiratoires du diamètre de la veine cave.

Les analyses de la variabilité respiratoire du DVCI par ETT et du ΔVCS par ETO mettent en évidence une insuffisance de volume sanguin circulant.

Comme nous l'avons déjà exprimé dans notre rappel physiologique (**Figures 5 et 6**), la VCI est un vaisseau capacitif de compliance élevée donc sensible dans les conditions normales à de faibles variations de pression ou de « volume ». Sous ventilation contrôlée par pression positive, l'augmentation inspiratoire des pressions intra-thoraciques induit une diminution du RV de sorte qu'une « accumulation » de sang dans la VCI observée durant cette phase est d'autant plus marquée que la VCI est compliant donc non sous tension (**Figure 27**). A cet égard, l'observation d'une variabilité respiratoire du diamètre de la VCI sous ventilation assistée contrôlée (VAC) permet de mettre en évidence une précharge dépendance ventriculaire droite. Feissel *et al* dans un travail récent ont étudié 39 patients en choc septique sous VAC et objectivé que la variabilité respiratoire du diamètre de la VCI ($\Delta VCI = VCI_{max} - VCI_{min} / (VCI_{max} + VCI_{min}) / 2$) était un indice prédictif de l'effet d'un RV sur le débit cardiaque [205]. Les principaux résultats de cette étude ont montré que la ΔVCI est plus élevée chez les R au RV ($25 \pm 15 \%$) que chez les NR ($6 \pm 4 \%$). Les R étaient définis par une augmentation de plus de 15 % de leur débit cardiaque en réponse à un RV standardisé. Une valeur seuil de 12 % permettait de discriminer R et NR avec une valeur prédictive positive de 93 % et une valeur prédictive négative de 92 %. Il existait une corrélation linéaire satisfaisante entre la valeur de base du ΔVCI et le pourcentage d'augmentation de l'index cardiaque en réponse au RV ($r = 0,82 ; p < 0,001$). Dans cette même étude, mesures « statiques » du DVCI (maximum

et minimum) [79] étaient bien moins corrélées aux variations du débit cardiaque induit par le RV ($r = 0,44$ pour VCI_{max} ; $r = 0,58$ pour VCI_{min}) [205].

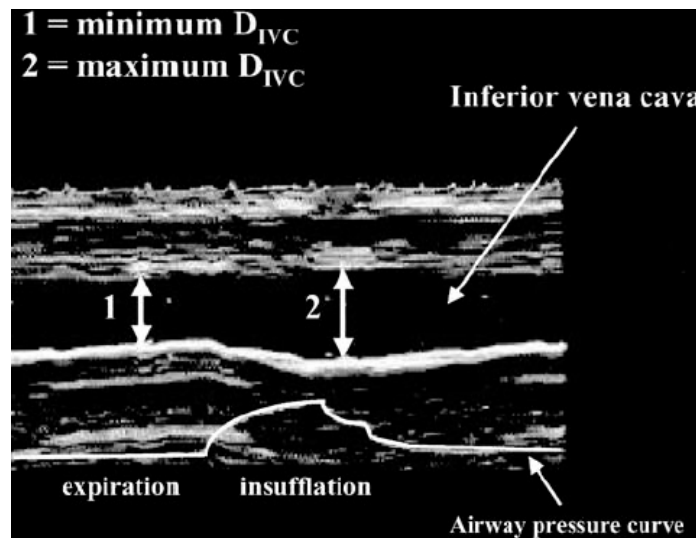


Figure 27: Echo temps-mouvement (TM) objectivant l'augmentation du diamètre de la veine cave inférieure pendant l'insufflation du ventilateur [205].

Dans le même registre d'étude, Barbier et coll ont démontré aussi que ΔVCI (calculé différemment en %) était un indice prédictif de la RRV chez des patients septiques et présentant des poumons lésionnels [204]. Dans cette dernière étude, une valeur seuil ΔVCI de 18% permettait de discriminer R et NR avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 90% avec un ΔVCI avant RV parfaitement corrélé ($r = 0.9$) à la variation de l'IC après remplissage [204]. Dans cette même étude la PVC ne prédisait pas la RRV [204]. Ainsi, comme le montrent ces deux études échocardiographiques, un moyen simple et non invasif comme la variabilité respiratoire ΔVCI est un procédé utile et fiable pour discriminer un patient R d'un patient NR au RV en présence d'une instabilité hémodynamique.

La VCS est un vaisseau intrathoracique dont le diamètre dépend: de la pression intravasculaire, de la pression intrathoracique extramurale (extravasculaire), et de la compliance du vaisseau. Dans certaines conditions de volémie insuffisante, l'application lors de l'insufflation d'une pression intrathoracique positive pourrait entraîner un collapsus complet ou partiel du vaisseau (starling resistor). C'est à Jellinek que revient cette première constatation de ce phénomène au niveau de la veine cave supérieure chez un patient hypovolémique en peropératoire d'une pose de défibrillateur implantable [55]. Par la suite

l'équipe de Jardin, objectiva que ΔVCS et son index de collapsibilité pouvaient prédire l'effet hémodynamique d'une expansion volumique [56, 239].

La VCS ne peut être étudiée qu'en ETO à partir d'une coupe des vaisseaux de la base. Vieillard-Baron et al, ont trouvé chez des malades en choc septique sous ventilation contrôlée une étroite relation entre la diminution inspiratoire du VES du VD et le degré de collapsus de la VCS [239]. Dans cette étude, ΔVCS était défini par la différence entre son diamètre maximal expiratoire et son diamètre minimal inspiratoire rapporté à son diamètre maximal ($D_{max} - D_{min}/D_{max}$) [239]. Parmi les 22 patients étudiés, 15 qui présentaient une faible diminution inspiratoire du diamètre de la VCS (-17 %) n'avaient qu'une faible diminution du VESVD analysée à partir du flux Doppler de l'artère pulmonaire (-26 ± 17 %). Chez les sept autres, un collapsus inspiratoire marqué (-71 %) était observé et associé à une diminution inspiratoire bien plus marquée du VESVD (-69 ± 14 %) [239]. Chez ces derniers patients, un RV corrigeait le collapsus inspiratoire de la VCS, amenant les variations du VES du VD à un niveau similaire que celui des patients à faible index de collapsibilité tout en augmentant leur index cardiaques de manière significative [239].

Dans un travail identique, Vieillard-Baron et al. [56] ont confirmé chez 66 patients sous VAC dans le cadre du choc septique que l'analyse en ETO de ΔVCS était un bon indice prédictif de la réponse hémodynamique au RV (**Figure 28**). Dans ce dernier travail, ΔVCS avec une valeur seuil de 36 % sur les « ROC curves », permettait de discriminer R et NR à une épreuve de remplissage avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 100%. Dans cette même étude une valeur seuil de ΔPP de 12% permettait de discriminer R et NR avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 87%.

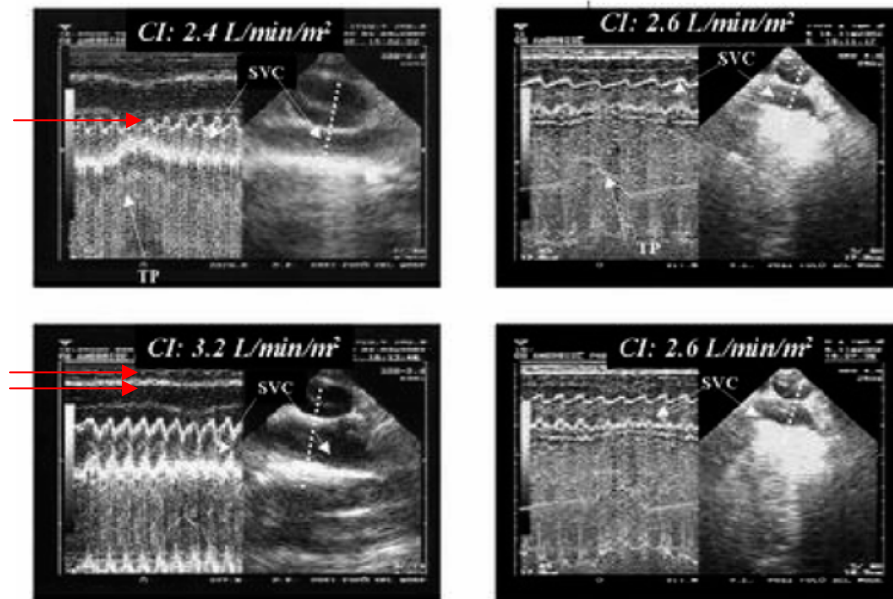


Figure 28: EchoTM et bidimensionnelle d'une veine cave supérieure en ETO objectivant à gauche un patient répondeur et à droite un patient NR (Haut avant remplissage et bas après remplissage). 1 flèche objective une VCS collapsible avant remplissage 2 flèches objectivent la VCS non collapsible après remplissage (IC a augmenté de 2.4 à 3.2 l/min/m²) [56].

B. Mesure de la réponse au remplissage vasculaire au moyen du lever de jambe passif

Récemment, une équipe parisienne a proposé la technique du lever de jambes passif pour estimer la RRV [13]. Cette technique se basait sur une étude plus ancienne qui avait montré que l'augmentation du RV secondaire aux lever des jambes faisait varier des indices de réponse au remplissage validés, comme le Δ PP [240]. Dans ce récent travail, Monnet et coll ont démontré qu'une augmentation supérieure à 10% du débit aortique (mesuré par Doppler œsophagien [235]) lors d'un lever de jambes passif prédisait la RRV avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 94% [13]. Cette technique est aussi bien utile chez des patients profondément sédatisés et ventilés par pression positive que ventilant spontanément [11, 12]. Récemment, Caille *et al*, au moyen de l'échocardiographie, ont démontré que cette technique de sensibilisation était uniquement dépendante de la précharge ventriculaire [241].

C. Mesure de la réponse au remplissage vasculaire au moyen de la plethysmographie de pouls

L'oxymétrie de pouls est un outil de monitoring universellement accepté en anesthésie-réanimation qui permet la mesure de la saturation en oxygène de l'hémoglobine artérielle. En effet, il y a plus de sept décennies, Karl Matthes développa le premier appareil non pulsatile qui permit le monitoring continu et non invasif de la saturation en oxygène de l'hémoglobine artérielle. Faisant suite à une succession de découvertes dans ce domaine, en 1972, Aoyagi conceptualisa un oxymètre de pouls en utilisant le rapport d'ondes lumineuses rouges et infrarouges absorbées par un échantillonnage de sang pulsatile recueilli au niveau d'un site de mesure (généralement le doigt). La proportion des deux lumières absorbées (rapport de densités optiques) permet donc qu'une valeur de saturation artérielle en oxygène (SaO_2) soit mesurée et enregistrée. L'oxymétrie vise à mesurer la saturation en oxygène du sang au moyen d'une diode rouge et infrarouge qui traverse un tissu. Le récepteur capte le rayon lumineux dont une partie a été absorbée selon le contenu en oxygène. En exploitant la variation du rayonnement lumineux, on en déduit à la fois le taux d'oxygénation de l'hémoglobine et on met en évidence le caractère pulsatile de la perfusion artérielle et capillaire. Le concept se fonde donc sur deux principes, la spectrophotométrie basée sur ce rapport de densités optiques et une courbe dérivée de photo-plethysmographie qui se base sur les variations cycliques d'échantillons de volumes sanguins (secondaire au pouls). De ce fait, en plus d'afficher une valeur SaO_2 , tout oxymètre de pouls a la particularité d'objectiver et de révéler une courbe de photo-plethysmographie (PPG) qui permet la distinction d'un signal « artéfacté » (échantillon veineux, mouvement patient, *etc.*) d'un signal artériel dérivé du pouls artériel. En conséquence, une courbe avec une morphologie en double-onde indique une perfusion idéale pour la reproductibilité de la mesure de la SaO_2 alors qu'une courbe de configuration et de forme variable suggère une perfusion imparfaite pour le traitement du signal [242].

C.1 La photoplethysmographie (ppg)

A chaque battement cardiaque, le ventricule propulse du sang vers la périphérie avec comme conséquence une pression pulsée générée qui distend les artères et les capillaires des tissus sous-cutanés. Le concept de PPG est fondé sur l'émission d'ondes lumineuses vers des tissus périphériques suivie de la mesure de la différence d'absorption enregistrée [243]. De ce fait,

la variabilité cyclique, de l'échantillon (volume) sanguin faisant suite à l'éjection ventriculaire vers la périphérie, est détectée après illumination de la peau au moyen d'une diode émettrice. En effet, la variation de volume causée par l'impulsion de sang secondaire à l'éjection ventriculaire est détectée après l'illumination de la peau par une diode électroluminescente accompagnée de la mesure de la quantité de lumière transmise et/ou réfléchi à une photodiode (la contenance volumique que le rayon lumineux doit traverser est plus grande et donc l'absorbance modifiée). La quantité d'hémoglobine présente au niveau du bout du doigt est donc brusquement augmentée avec comme conséquence une modification de l'absorption pendant la systole et le phénomène inverse est observé pendant la diastole. Suite à cette acquisition de signaux d'une onde d'impulsion infrarouge, l'aspect d'une courbe pulsatile, grandement influencée par le sang artériel mais non exclusivement est alors dérivée et extraite [242]. Chaque impulsion apparaît donc comme une onde simultanée (mais légèrement retardée) à la courbe de pression artérielle systémique obtenue au niveau de l'artère radiale. La courbe de PPG peut être aussi obtenue soit à partir d'une absorption « trans-tissulaire » (transmissive, comme au bout du doigt) ou réfléchie (comme sur le front). De plus, l'aspect ou la configuration de l'onde de PPG peut différer d'un sujet à un autre, et quelquefois changer secondairement à l'endroit et la façon avec lesquels l'oxymètre de pouls est attaché ou fixé. Néanmoins, L'amplitude de la courbe de PPG est toujours proportionnelle à la pression pulsée systémique.

C.2 Courbe de plethysmographie et macrocirculation

Un oxymètre de pouls conventionnel rend accessible le monitoring de la perfusion sanguine au niveau du derme et du tissu sous-cutané car la courbe de PPG reflète avec une haute fidélité la courbe de pression artérielle systémique. Ainsi, la courbe de PPG acquise par l'oxymètre de pouls a été proposée comme méthode de quantification de la macrocirculation. En effet, des études sur les oxymètres de pouls ont montré que cette technique s'est avérée utile pour la mesure de la pression artérielle systolique [244]. Toujours dans le même axe de recherches, quelques travaux ont proposé cette méthode pour évaluer : l'état de perméabilité de ponts artériels après pontages artériels des membres inférieurs, la viabilité d'anses entériques [245], le dépistage précoce de l'occlusion de l'artère radiale secondaire aux cathéters artériels [246], et la précharge ventriculaire [247]. Néanmoins, il est à souligner que les signaux des courbes de PPG peuvent être endommagés voir complètement abolis en présence d'un débit cardiaque indexé en dessous de $2.4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ et/ou des résistances

vasculaires systémiques indexées élevées [248]. De plus, chez les patients porteurs d'une régurgitation tricuspидienne sévère, un écoulement veineux à contre-courant peut interférer avec la composante pulsatile artérielle parasitant donc la courbe enregistrée [249]. Aussi, dans un travail récent au bloc opératoire, Golparvar et coll ont démontré que l'amplitude de la courbe de PPG peut être accrue dans les suites d'une vasodilatation artérielle ce qui est à l'origine d'une augmentation de la variation respiratoire de la courbe de plethysmographie en l'absence de toute majoration de la précharge dépendance [250].

C.3 Courbe de plethysmographie et microcirculation

Certains auteurs ont suggéré que le signal de PPG avait la faculté de refléter des changements de perfusion périphérique [251], et que le rapport entre la composante pulsatile et nonpulsatile du signal d'oxymétrie de pouls pouvait être un moyen d'estimer la perfusion périphérique [252]. En effet, récemment, ce rapport ou index a été employé comme un indice non invasif de la perfusion périphérique des patients de soins intensifs [253]. En effet, Lima et collaborateurs ont objectivé qu'un index de perfusion périphérique (IP) avec une valeur seuil de 1.4 pouvait être employé pour détecter une perfusion périphérique non optimale voir anormale chez des patients de soins intensifs [253]. En outre, les variations de cet index de perfusion reflétaient dans cette étude, en juste proportion, les changements de signes cliniques en relation avec la perfusion périphérique [253], permettant de ce fait d'envisager son utilisation à des fins de monitoring d'interventions thérapeutiques pour évaluer l'effet de drogues sur la microcirculation (exemple, nitroglycérine). Dans ce dernier travail, la valeur discriminative pour détecter une perfusion périphérique sous optimale chez les patients des soins intensifs était celle qui était retrouvée comme valeur médiane chez des volontaires sains [253]. Plus récemment, un plethysmographe à calibration automatique a été utilisé pour estimer les valeurs de compliances dynamiques d'artères de doigts [254].

C.4 Courbe de plethysmographie et réponse au remplissage vasculaire

Comme nous l'avons préalablement affirmé, la RRV se rapporte à l'aptitude du cœur d'ajuster son VES en réaction à une variation de sa précharge [25, 29, 255-257]. Depuis plusieurs années, nombreuses sont les publications qui ont suggéré que l'aspect de la courbe de PPG renferme différentes informations qui ont été jusqu'alors sous-estimées comme la variation

respiratoire de la courbe de PPG découlant de l'oxymètre de pouls [243, 258]. En effet, bien que la variation cyclique de volume de sang suivant chaque systole se trouve être enregistrée dans une région tissulaire exiguë, le signal de PPG ressemble à la courbe de pression artérielle périphérique [259]. De ce fait, l'absorption de lumière entre la source émettrice du rayonnement et le détecteur de l'oxymètre de pouls ne fait que reproduire les variations d'impulsions cycliques résultants des battements cardiaques transmis à la circulation périphérique. À cet égard, l'analyse de la variation respiratoire du signal de plethysmographie dérivé de l'oxymètre de pouls est une technique qui a été proposée, ces dernières années, pour évaluer les conditions hémodynamiques des jeunes patients admis aux soins intensifs pédiatriques [260-262] et estimer le volume sanguin intravasculaire des patients ventilés mécaniquement par pression positive [242, 263].

Chez les adultes, Cannesson *et al* ont rapporté dans une étude chez 22 patients mécaniquement ventilés qu'une très bonne corrélation ($r^2 = 0,83$; $p < 0,001$) ainsi qu'un biais acceptable ($0,8 \pm 3,5\%$) existaient entre la variation respiratoire de la courbe de plethysmographie pulsée (ΔPOP) et le ΔPP [264]. Dans cette étude, une valeur seuil de ΔPP au-dessus de 13% était parfaitement prédite par une valeur ΔPOP au-dessus de 15% [259, 264].

Solus-Biguenet et coll ont été les premiers auteurs à démontrer que la variation respiratoire de la courbe de PPG était une méthode originale pour prédire la RRV [265]. Utilisant l'appareil Finapres[®], ces auteurs ont démontré que la variation respiratoire de la courbe de plethysmographie pulsée (PPV_{fin}) prédisait précisément la RRV chez des patients consentants à une chirurgie hépatique majeure [265]. De façon identique, dans une autre étude italienne de 22 patients hypotendus, Natalini *et al* ont démontré qu'une variation respiratoire de la courbe de plethysmographie pulsée (ΔPV_{PLT}) en dessous de la valeur seuil de 15% prédisait la non-augmentation du débit cardiaque en cas de expansion volumique, alors que toute valeur au-dessus de 15% était associée à une réponse positive [266]. Plus récemment, dans un autre travail, des auteurs ont constaté qu'une valeur de ΔPOP supérieure à 13% avant une tentative d'expansion volumique permettait de discriminer les patients Rs des patients non-répondeurs avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 90% chez des patients ventilés mécaniquement dans les suites de l'induction d'une anesthésie générale [267, 268]. Dans une autre étude, en collaboration avec deux équipes françaises, nous avons démontré

que les variations respiratoires de l'amplitude de l'onde de pouls mesurées au moyen de la courbe de PPG (ΔP_{PLET}), permettaient l'évaluation précise de la RRV chez des patients septiques ventilés mécaniquement [269]. En effet, dans cette étude prospective, une valeur ΔP_{PLET} seuil de 14% discriminait patients Rs des patients non-répondeurs à une expansion volumique avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 80% [269].

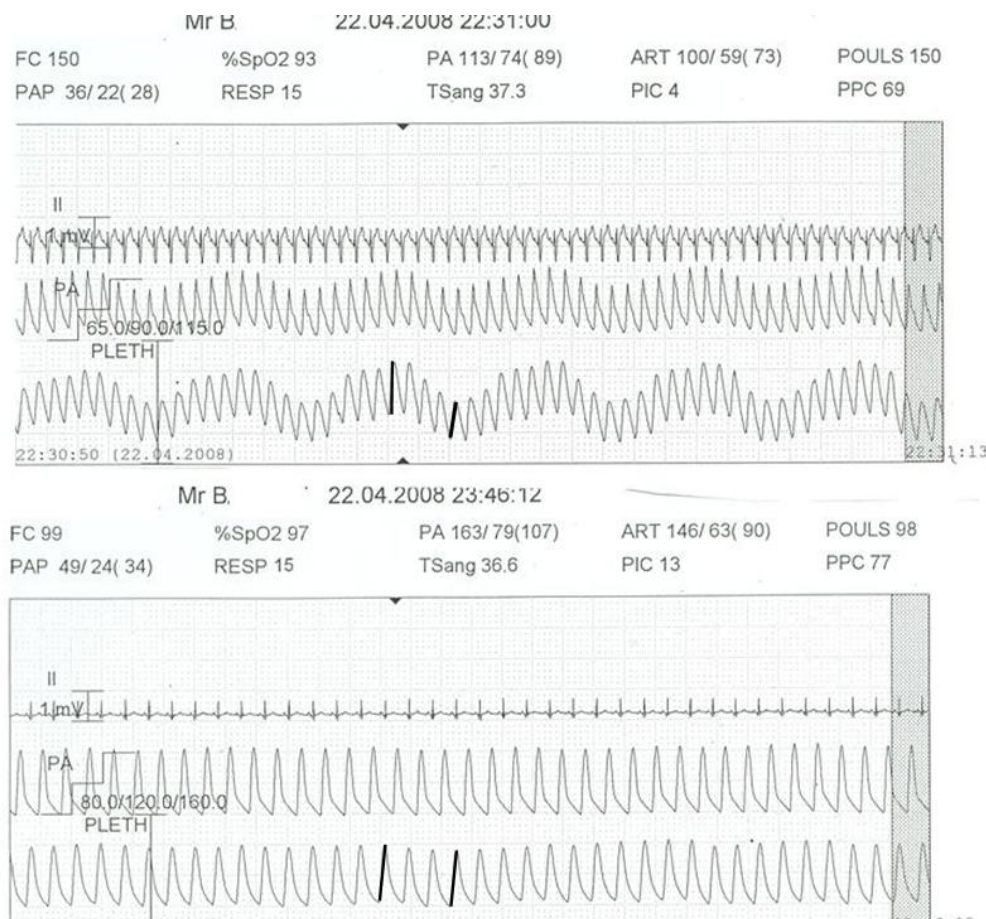


Figure 29: variation respiratoire de la pulse plethysmographie avant (haut) et après remplissage (1, 5 litres Nacl 0.9%, bas) d'un patient présentant une rupture d'anévrisme cérébral et profondément sédaté. Noter la diminution de ΔP_{PLET} , ΔPP et FC et l'augmentation de SpO_2 , PAS, PAP et pression perfusion cérébrale.

Depuis ces travaux pionniers, ce nouveau marqueur dynamique (**Figure 29**), non invasif, de RRV s'est révélé être un bon indice clinique au lit du malade pour distinguer les patients R des NR dans les suites d'une chirurgie cardiaque [270]. A ce jour, et après analyse de ces diverses études et travaux réalisés dans plusieurs centres, nous pouvons toutefois regretter toute la confusion générée par l'utilisation de différents substantifs et dénominations pour étiqueter un même marqueur de précharge dépendance dérivé de la courbe de PPG (ΔPOP ,

PPV_{final}, ΔPV_{PLT} , ΔP_{PLET} ...). En effet, il serait plus judicieux et souhaitable qu'une appellation commune, pour cet indice, soit proposée par un comité d'experts dans le cadre d'une conférence de consensus sur les indicateurs du RV au cours de l'insuffisance circulatoire [93].

Des conditions fondamentales sont nécessaires pour permettre l'utilisation des interactions cœur-poumon pour dériver les différents indices de remplissages dynamiques. Parmi elle, le patient doit être dans l'impossibilité de déclencher le ventilateur [5, 236]. Toutefois, à cet égard, et même en l'absence d'une explication rationnelle, dans un récent travail réalisé chez 25 volontaires sains, des auteurs ont rapporté que le lever de jambes passif induisait une diminution significative de l'indice ΔPOP [271].

C.5 Courbe de plethysmographie et site de mesure

Jusqu'à présent, la majorité des travaux, ayant consisté à l'étude des variations respiratoires de la courbe d'oxymétrie de pouls secondaire à la ventilation par pression positive, ont tous découlé d'un unique site de mesure qui est le capteur au doigt. Or, les capteurs appliqués sur le front utilisent le principe d'ondes réfléchies alors que les capteurs au doigt utilisent le principe d'ondes transmissives, et même si d'aspect les ondes sont semblables, elles ne sont pas identiques [272, 273]. A cet égard, dans une étude récente, des auteurs ont parfaitement démontré que le capteur appliqué au front produisait un signal bien plus onduleux avec chez certains patients l'enregistrement d'une composante veineuse par intermittence [274]. Bien que le lobe de l'oreille soit considéré comme la partie du corps la moins touchée par les artefacts [275], dans un travail récent, utilisant l'analyse spectrale, Shelley et collaborateurs ont constaté que la variation de la courbe de PPG faisant suite à la ventilation par pression positive était 10 fois plus ample au niveau de la tête en comparaison avec le doigt [273]. En outre, cette étude indique que la courbe de plethysmographie de pouls ne peut être recommandée pour évaluer avec ΔPAS et ΔPP car le signal est fortement transformé et amplifié [273]. De ce fait, les intensivistes se doivent à l'avenir d'enregistrer des acquisitions de courbes de PPG brutes afin d'éviter les discordances déjà citées entre ΔPAS et variations respiratoires de plethysmographie de pouls [250, 276]. D'autre part, Ils doivent impérativement concevoir que le procédé de fixation utilisé influence l'aptitude du dispositif à recueillir une onde de pouls optimale [274].

C.6 Limites de la méthode

Bien que l'acquisition du signal de plethysmographie de pouls ait été améliorée avec la génération actuelle de dispositifs, les signaux découlant de l'oxymètre de pouls peuvent être de faible amplitude ou de qualité médiocre, en présence d'hypothermie ou de vasoconstriction artérielle. De ce fait, les facteurs ayant un impact sur le tonus vasomoteur comme le bas débit cardiaque et l'élévation des résistances vasculaires systémiques au niveau cutané pourraient donc influencer le recueil et l'interprétation des données [277]. Vu que le principal but de ces dispositifs est la détermination de la saturation en oxygène de l'hémoglobine artérielle, la plupart des oxymètres disposent d'un algorithme de recentrage automatique associé à des bandes passantes et filtres qui excluent les signaux en dehors du spectre de fréquences cardiaques [278]. L'issue étant l'optimisation de la résolution du signal de l'onde pulsatile plutôt qu'une aide à l'évaluation des variations respiratoires de la courbe de PPG. En effet, en cas de situations d'artefacts liées à la lumière ambiante, à des mouvements du corps, à une perfusion périphérique réduite et/ou à un rapport signal-bruit diminué, une fluctuation des signaux perturbe l'acquisition des données de l'oxymètre de pouls et se traduit par des erreurs de mesures. Pour toutes ces raisons, les fabricants d'équipements de ce type d'appareillage ont développé des amplificateurs (auto-gain) et des bandes passantes comme tentative de remédier à ces problèmes rencontrés en pratique clinique courante [279]. De plus, le fait que les faibles signaux doivent être amplifiés et donc inévitablement bruités, cela impose en fin de compte leurs filtrages. Parmi ces différents concepts de traitement du signal, l'un est basé sur l'utilisation de bandes passantes analogiques ou numériques permettant de ne se focaliser que sur les données d'une région d'intérêt physiologique prédéterminée tout en rejetant les fréquences choisies en dehors de cette fenêtre. Mais, même si cette amélioration technique a été remarquable pour la récolte de certains signaux, la solution trouvée n'a jamais pu résoudre les bruitages rencontrés au sein même de la bande passante d'intérêt.

Pour faire face à cette question de signaux chaotiques rencontrés, certaines compagnies ont développé une classe de filtres appelée « filtres numériques adaptatifs » qui disposent de l'aptitude de modifier leurs caractéristiques de filtrage en fonction de l'évolution de la région d'intérêt bruitée et le signal indésirable est alors soustrait. Si cette combinaison de filtre adaptatif et d'un moyen de soustraction du signal devient un outil intéressant pour accéder à l'obtention de mesures fiables de saturation en oxygène d'hémoglobine artérielle, ceci n'est

vraiment pas le cas pour accéder à la prédiction de la RRV au moyen de l'étude de la courbe de PPG [280]. En effet, si on peut postuler qu'un auto-gain et filtrage fixes peuvent avoir peu d'impact sur l'analyse de la variation respiratoire de l'amplitude de la courbe de PPG, cette affirmation n'est plus exacte en cas d'utilisation d'un filtre adaptatif et de moyen de soustraction (« auto-gain variable »). En effet, si les oxymètres de pouls utilisant des caractéristiques d'auto-gains fixes peuvent influencer la valeur absolue de l'amplitude de la courbe de PPG, l'appréciation de la variation respiratoire de cette même amplitude (index en %) est indépendante de l'échelle (car valeur relative). Malheureusement, en présence de filtres et d'auto-gains à adaptations incessantes, l'ajustement continu du signal et de l'amplitude de la courbe de PPG influence forcément l'index dynamique résultant de la variation respiratoire de la courbe de plethysmographie. Dans ce dernier cas, l'étude de la variation respiratoire de la courbe de PPG ne peut permettre la prédiction de la RRV des patients ventilés mécaniquement et risque même d'être trompeuse voir délétère en cas d'intervention ou de non intervention thérapeutique. Lors des récentes études investiguant la valeur prédictive des indices dynamiques découlant de la courbe de PPG pour prédire la RRV, certains auteurs ont bien indiqué dans leurs manuscrits que le facteur d'auto-gain avait été maintenu constant de sorte que l'amplitude de la courbe de PPG ne dépendait pas de l'ajustement automatique du gain [267]. A l'avenir, les fabricants d'oxymètres de pouls devraient envisager l'ajout de fonctionnalités à leurs appareils qui permettent la désactivation des fonctions de traitement du signal afin que l'intensiviste puisse accéder à l'acquisition de courbes brutes et non transformées de PPG [243]. L'analyse de la courbe de plethysmographie pulsée associée à ces appareils pourrait à l'avenir devenir un outil essentiel et nécessaire pour guider l'administration de volume aux patients hypotendus et dans le but de prédire l'augmentation du débit cardiaque après expansion volumique. Néanmoins, il est à noter que du fait que 97 % des médecins anesthésistes et intensivistes utilisant l'oxymètre de pouls n'appréhendent pas les principes fondamentaux d'utilisation de l'oxymètre de pouls [281], il est primordial de standardiser le processus de recueil, d'enregistrement et d'analyse des informations obtenues par cet appareil. En effet, cela permettra d'assurer la reproductibilité des données et la possibilité de distinguer l'échantillon d'information désirée [282].

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

C.7 Variation respiratoire de la plethysmographie pulsée et réponse au remplissage (**article 5**)

Concernant les indices dynamiques, nous avons récemment montré qu'en utilisant la courbe de plethysmographie pulsée, on pouvait objectiver la variation respiratoire de l'amplitude de l'onde de pouls plethysmographique et que cette variation était un indice utile pour prédire la RRV chez des patients septiques, profondément sédatisés et placés sous ventilation mécanique [269]. Une variation respiratoire de l'amplitude de l'onde de pouls plethysmographique supérieure à 14 %, prédisait, dans cette étude, une réponse positive au remplissage, avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 80% [269].

Marc Feissel
Jean-Louis Teboul
Paolo Merlani
Julio Badie
Jean-Pierre Faller
Karim Bendjelid

Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients

Received: 16 May 2006
Accepted: 27 February 2007
Published online: 29 March 2007
© Springer-Verlag 2007

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-007-0602-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Funding: No external funding

This work was performed in the Medical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier, Belfort, France.

M. Feissel · J. Badie · J.-P. Faller
Centre Hospitalier, Intensive Care Unit,
Belfort, France

J.-L. Teboul
Paris Sud Medical School, Réanimation
médicale, Bicêtre Hospital,
Le Kremlin Bicêtre, France

P. Merlani · K. Bendjelid (✉)
Geneva University Hospitals, Intensive Care
Unit, Department of Anesthesiology,
Pharmacology and Intensive Care,
1211 Geneva 14, Switzerland
e-mail: karim.bendjelid@hcuge.ch
Tel.: +41-22-3827452
Fax: +41-22-3827455

Abstract Objectives: In septic patients, reliable non-invasive predictors of fluid responsiveness are needed. We hypothesised that the respiratory changes in the amplitude of the plethysmographic pulse wave (ΔP_{PLET}) would allow the prediction of changes in cardiac index following volume administration in mechanically ventilated septic patients.

Design: Prospective clinical investigation. **Setting:** An 11-bed hospital medical intensive care unit. **Patients:** Twenty-three deeply sedated septic patients mechanically ventilated with tidal volume ≥ 8 ml/kg and equipped with an arterial catheter and a pulse oximetry plethysmographic sensor.

Interventions: Respiratory changes in pulse pressure (ΔPP), ΔP_{PLET} and cardiac index (transthoracic Doppler echocardiography) were determined before and after volume infusion of colloids (8 ml/kg). **Measurements and main results:** Twenty-eight volume challenges were performed in 23 patients. Before volume expansion, ΔPP correlated with ΔP_{PLET} ($r^2 = 0.71$, $p < 0.001$). Changes in

cardiac index after volume expansion significantly ($p < 0.001$) correlated with baseline ΔPP ($r^2 = 0.76$) and ΔP_{PLET} ($r^2 = 0.50$). The patients were defined as responders to fluid challenge when cardiac index increased by at least 15% after the fluid challenge. Such an event occurred 18 times. Before volume challenge, a ΔPP value of 12% and a ΔP_{PLET} value of 14% allowed discrimination between responders and non-responders with sensitivity of 100% and 94% respectively and specificity of 70% and 80% respectively. Comparison of areas under the receiver operator characteristic curves showed that ΔPP and ΔP_{PLET} predicted similarly fluid responsiveness. **Conclusion:** The present study found ΔP_{PLET} to be as accurate as ΔPP for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated septic patients.

Keywords Fluid resuscitation · Heart–lung interactions · Volume responsiveness · Monitoring

Introduction

There are now a great number of clinical studies supporting the usefulness of dynamic indices based on heart–lung interaction for guiding volume resuscitation in patients receiving mechanical ventilation [1, 2]. Accordingly, the respiratory variations of arterial pulse pressure, of “pulse con-

tour” stroke volume, and of Doppler aortic blood velocity have been shown to predict volume responsiveness far better than static markers of preload such as cardiac filling pressures or dimensions [3–5]. The pulse oximeter could be an attractive device for detecting volume responsiveness since it is non-invasive and easy to use and also since the pulse oximetry plethysmographic signal resembles the pe-

ripheral arterial pressure waveform [6]. In this regard, respiratory variation of pulse oximeter waveforms has been correlated with that of systolic arterial pressure [6–8] and pulse pressure [9].

The plethysmographic “pulse” wave (nadir–peak) displayed on the monitor is assumed to reflect the pulsatile changes in absorption of the infrared light between the light source and the photo detector of the pulse oximeter [10]. Consequently, the beat-to-beat changes in the amplitude of the plethysmographic pulse wave are assumed to be the result of the beat-to-beat changes in stroke volume transmitted to the arterial blood [11]. In this respect, the degree of respiratory changes in the amplitude of the plethysmographic pulse (ΔP_{PLET}) wave should be a potential marker of respiratory stroke volume variation and hence a marker of volume responsiveness [12, 13]. In this regard, ΔP_{PLET} was demonstrated to be influenced by changes in preload [14]. In a clinical study, it was recently shown that each time ΔP_{PLET} was greater than the threshold value of 15%, fluid challenge resulted in an increased of cardiac output by more than 15% [15]. On the other hand, ΔP_{PLET} values lower than 15% poorly predicted volume responsiveness, maybe because half of the patients were ventilated with tidal volumes lower than 8 ml/kg [15], a condition where dynamic indices like pulse pressure variation fail to predict accurately volume responsiveness [16].

The aim of our study was to test the hypothesis that ΔP_{PLET} could be as valuable to predict volume responsiveness as respiratory changes in arterial pulse pressure in septic patients receiving mechanical ventilation with a tidal volume > 8 ml/kg and exhibiting neither inspiratory efforts nor arrhythmias.

Materials and methods

The institutional review board for human subjects approved the protocol, considering it as a part of routine clinical practice, and patients were informed that they were participating in this study. We included only mechanically ventilated patients with septic shock, as defined by the International Sepsis Definitions Conference [17], who were equipped with a systemic arterial catheter and for whom the decision to give fluid was taken by their attending physician in the context of standard treatment. We excluded those patients with moderate to severe valve disease and those who experienced inspiratory efforts or cardiac arrhythmias.

Patient management

Sedation and analgesia were provided by continuous infusion of midazolam and remifentanyl titrated for a Ramsay score of 6 [18]. Patients were therapeutically paralysed

(with cisatracurium) if the attending physician deemed this appropriate. All patients were ventilated with positive pressure ventilation (tidal volume, 8–10 ml/kg of body weight). The respiratory rate was set to obtain a PaCO_2 of 35–45 mmHg. The inspired fraction of oxygen was adjusted in order to obtain an arterial oxygen saturation > 92%. Inspiratory to expiratory ratio was approximately 0.5:1 in all patients.

Haemodynamic monitoring

All pressure transducers were referenced to mid-chest. All patients were monitored using a pulse oximetry sensor with plethysmography ($\text{SpO}_2/\text{Pleth}$, M3150A technology, Philips Medical Systems, Andover, MA) attached to the patient’s finger (phalanx) with a clip.

Cardiac output measurements

All patients had a colour-Doppler echocardiography-investigation shortly before and after volume infusion. Complete two-dimensional echocardiography and colour-Doppler ultrasound examinations were performed using a commercially available echocardiographic system (Sonos 5500, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands) in a semi-recumbent position with head at 45°. All tracings were recorded by one investigator, and each value represented the average of five tracings. Echocardiography–Doppler traces were analysed off line. The cardiac output was measured at the level of the aortic annulus. Aortic annulus diameter (D_{Ao}) was measured at mid-systole, (T wave on ECG) and during the expiratory phase of the respiratory cycle, from a zoomed two-dimensional image in the parasternal long axis view. From an apical five-chamber view, aortic flow (at the annulus level) was recorded using pulsed Doppler. Velocity–time integral for aortic flow (VTIAo) was measured at the end of the expiratory period. With the use of these measurements, stroke volume could be calculated using the following formula: $(D_{\text{Ao}})^2 \times 3.14 \times \text{VTIAo}/4$. To obtain cardiac output, stroke volume was multiplied by heart rate. The cardiac output was divided by the body surface area (in m^2) to obtain the cardiac index. We did not recalculate the area of the aortic orifice over time since it is assumed to be unchanged because of the fibrotic nature of the annulus.

Respiratory change in the amplitude of the plethysmographic pulse wave

Arterial blood pressure–time, pulse plethysmography–time, ECG–time and airway pressure–time curves were

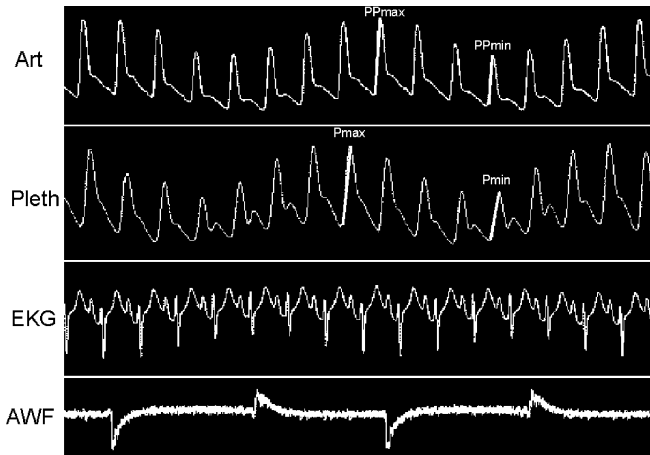


Fig. 1 Simultaneous recording of systemic arterial pressure (*Art*), plethysmographic “pulse” (*Pleth*), EKG and airway flow (*AWF*) curves in one patient with large ΔPP and ΔP_{PLET} . (AcqKnowledge software, Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA)

digitised at 500 Hz and sampled using an analogue/numeric system (Biopac Systems, Goleta, CA, USA). Recording was assessed using an MP100wsw Starter system for PC/Windows (AcqKnowledge software, Biopac Systems, Santa Barbara, CA, USA). The data acquired online were stored on a laptop computer for subsequent analysis of the respiratory changes in arterial pulse pressure (ΔPP) and ΔP_{PLET} (Fig. 1). The inter-observer variability of ΔPP and ΔP_{PLET} measurements was determined in a “blinded” fashion, with a second observer (M. F., J. B.). All measurements were made before the analysis of ΔPP so as not to be influenced by the results. The ΔPP and ΔP_{PLET} were calculated as previously described [4] and expressed in percentage. Pulse pressure was calculated on a beat-to-beat basis as the difference between systolic and diastolic arterial pressure. Maximal pulse pressure (PPmax) and minimal pulse pressure (PPmin) values were determined over a single respiratory cycle. To assess the respiratory changes in pulse pressure, the percent change in pulse pressure was calculated as: $\Delta PP = 100 \times \{(PP_{max} - PP_{min}) / [(PP_{max} + PP_{min}) / 2]\}$.

Study protocol

All studies were performed in patients in a semi-recumbent position with head at 45° position. Measurements were performed in duplicate, first before volume expansion and then 30 min after volume expansion using 8 ml/kg 6% hydroxyethyl starch (Voluven; Fresenius Kabi, Sèvres, France). The ventilatory settings and the rate of administration of vasoactive drugs were not changed throughout the study. Regarding the echocardiographic measurement of cardiac output, the area of the aortic orifice has been measured only before fluid infusion as it is assumed to be

unchanged because of the fibrotic nature of the annulus. Therefore, VTIAo was the only variable measured before and after fluid challenge.

Statistical analysis

For the statistical analysis, Stata Statistical Software, Release 8.0® (Stata Corporation, College Station, TX, USA) was used. Data were compared using paired *t*-test for continuous variables. Ordinal data or non-normally distributed continuous data were compared using the Mann–Whitney *U*-test or the non-parametric Wilcoxon rank sum test for paired observations. Correlations were determined using linear regression analysis. We also randomly selected a single paired observation for each of the $n = 23$ patients and performed all analyses that had already been conducted.

For the set of measurements obtained before fluid challenge, the intraobserver and interobserver variability of VTIAo measurements was determined in all patients and expressed as the mean percent error (i.e. the difference between two observations, divided by the mean of the two observed values).

Patients were divided into two groups according to the percent increase in cardiac index in response to volume expansion. In accordance with previous studies [1, 2, 15, 16, 19], we took the benchmark of 15% for differentiating responders from non-responders [20]. We compared haemodynamic parameters before and after volume expansion in responder and non-responder patients using a paired *t*-test for continuous variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves for responders–non-responders were generated for ΔPP and ΔP_{PLET} , varying the discriminating threshold of each parameter. The areas under the ROC curves (\pm SE) were calculated for each parameter and compared [21]. A method of comparing the areas under ROC curves derived from the same cases. All tests were two-tailed, and a *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Twenty-three patients (mean age 62 ± 17 years) were included. Fourteen patients survived. Mean tidal volume was 9.0 ± 0.9 ml/kg and plateau pressure less than 30 cmH₂O in all patients. A total of 28 fluid challenges were analysed. All patients received catecholamines: dobutamine (5 µg/kg/min) in association with norepinephrine ($n = 4$), norepinephrine alone ($n = 15$) and dopamine (5 µg/kg/min) alone ($n = 4$). Mean norepinephrine dose was 0.42 ± 0.24 µg/kg/min. No patient experienced hypothermia at the time of the study. Haemodynamic variables before and after volume infusion are shown in Table 1. Volume infusion produced an increase in cardiac index from 2.5 ± 0.7 to 3.0 ± 0.9 l/min/m² ($p < 0.0001$).

Table 1 Effects of volume infusion on patients' haemodynamic parameters (28 fluid challenges in 23 patients)

	Before VE	After VE	p^a
HR (beats/min)	111 ± 25	101 ± 24	<0.001
MAP (mmHg)	74 ± 16	87 ± 19	<0.01
ΔPP (%)	18 ± 11	5 ± 3	<0.001
ΔP_{PLET} (%)	23 ± 15	7 ± 5	<0.001
CI (l/min/m ²)	2.5 ± 0.7	3.0 ± 0.9	<0.001

HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; ΔPP , respiratory changes in arterial pulse pressure; ΔP_{PLET} , respiratory changes in the amplitude of the plethysmographic pulse wave (with pulse oximeter); CI, cardiac index; VE, volume expansion; ^a Before VE/after VE (paired *t*-test)

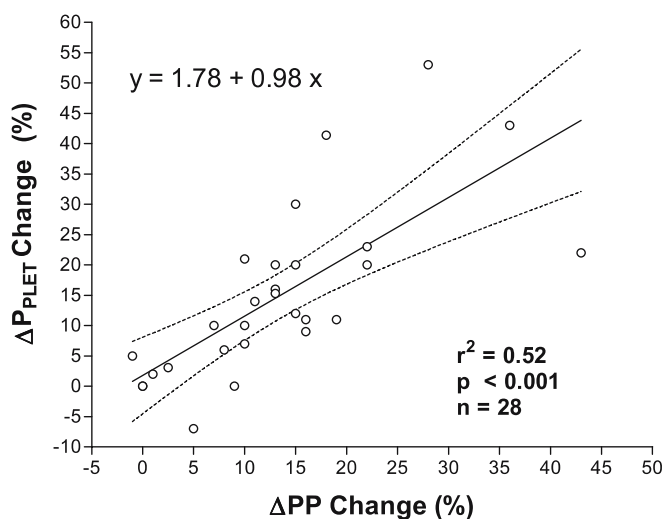


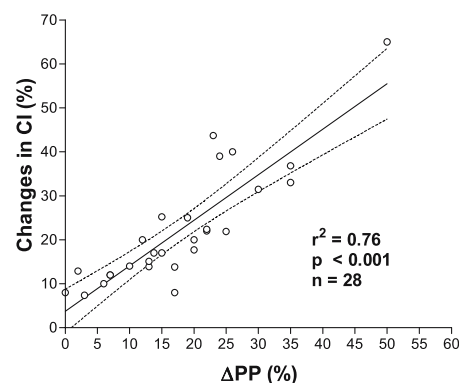
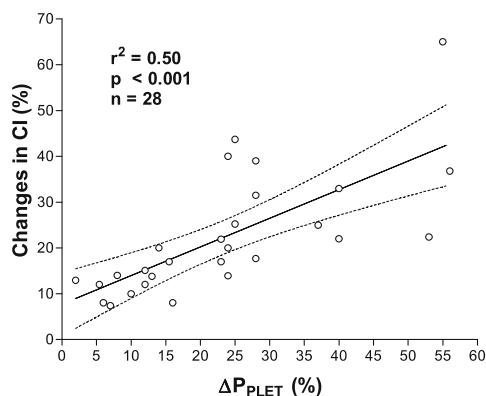
Fig. 2 Linear regression analysis of the relationship between change in ΔPP and change in ΔP_{PLET} following volume infusions (28 fluid challenges in 23 patients). ΔPP , respiratory changes in arterial pulse pressure; ΔP_{PLET} , respiratory changes in the amplitude of the plethysmographic pulse wave (with pulse oximeter)

Before volume expansion, ΔPP correlated with ΔP_{PLET} ($r^2 = 0.71$, $p < 0.001$). Changes in ΔPP correlated with changes in ΔP_{PLET} following volume expansion, ($p < 0.01$; Fig. 2). Changes in cardiac index

after volume expansion significantly ($p < 0.001$) correlated with baseline ΔPP ($r^2 = 0.76$) and ΔP_{PLET} ($r^2 = 0.50$) (Fig. 3). The fluid-induced decreases in ΔPP and ΔP_{PLET} were significantly correlated with the fluid infusion-induced increases in cardiac index ($r^2 = 0.64$ and $r^2 = 0.38$; $p < 0.01$, respectively). In 18 cases patients were classified as responders (cardiac index increase $\geq 15\%$), and in 10 cases patients were classified as non-responders. Before volume expansion, mean ΔPP and ΔP_{PLET} were significantly higher in responders than in non-responders ($p < 0.01$; Fig. 4). Before volume challenge, a ΔPP value of 12% and a ΔP_{PLET} value of 14% allowed discrimination between responders and non-responders with sensitivity of 100% and 94% respectively and specificity of 70% and 80% respectively. Comparison of areas under the ROC curves showed that ΔPP and ΔP_{PLET} predicted fluid responsiveness similarly (Fig. 5). The combination of the two measurements (ΔPP and ΔP_{PLET}) did not improve the power of prediction.

When a single paired observation for each of the 23 patients was selected (after removing five pairs of values using a random selection) the results were statistically unchanged (see ESM). For 23 pairs of measurements, the areas under the ROC curves were 0.99 (0.98–1.0) and 0.96 (0.85–1.0) for ΔPP (optimal cut-off value of 13%) and ΔP_{PLET} (optimal cut-off value of 12%) respectively.

Fig. 3 Linear regression analysis of the relationship between ΔPP and ΔP_{PLET} measured before volume expansion and changes in cardiac index (CI) following volume expansion (28 fluid challenges in 23 patients). $p < 0.05$ was considered significant



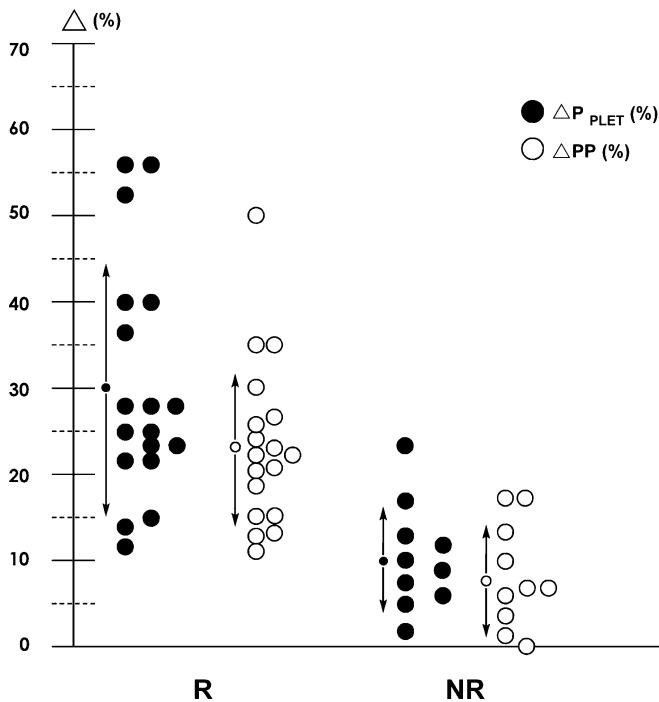


Fig. 4 Distribution of all the individual results (28 fluid challenges in 23 patients) of ΔPP and ΔP_{PLET} (measured before volume expansion in %). *R*, Responders (cardiac index increase $\geq 15\%$ after volume challenge); *NR*, non-responders (cardiac index increase $< 15\%$ after volume challenge). Points and arrows indicate mean and SD respectively

The intraobserver variability of VTIAo measurements was $0.5 \pm 0.7\%$ and the interobserver (M. F., J. B.) variability of VTIAo measurements was $2.2 \pm 0.8\%$.

Discussion

The present study shows that ΔP_{PLET} is as valuable as ΔPP for predicting volume responsiveness in mechanically ventilated septic patients. Similar threshold values were found for ΔP_{PLET} (14%) and for ΔPP (12%).

Previous studies demonstrated that pulse pressure variation was more reliable than static parameters of preload to predict volume responsiveness in critically ill patients receiving mechanical ventilation [1, 4, 16, 19]. The rationale for guiding fluid therapy on ΔPP or on other heart–lung interaction indices [1–3, 21] is that influence of positive pressure ventilation on haemodynamics is greater when central blood volume is low than when it is normal or high.

The finger pulse oximetry plethysmographic signal resembles the peripheral arterial pressure waveform [12]. Analysis of the respiratory variation in pulse oximeter waveforms has been proposed for a long time as a technique with which to assess blood volume status in mechanically ventilated patients [13]. In a recent study,

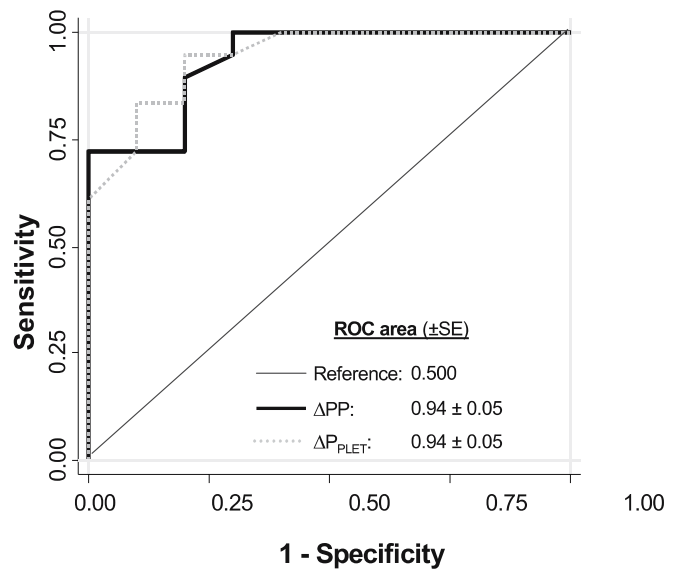


Fig. 5 Receiver operating characteristic (ROC) curves comparing the ability of ΔPP and ΔP_{PLET} to discriminate responders (cardiac index increase $\geq 15\%$) and non-responders to volume expansion ($n=28$). The areas under the ROC curve were not significantly different ($p=NS$)

we demonstrated that a derived plethysmographic index—the respiratory change in pre-ejection period—was as accurate as ΔPP to assess preload responsiveness in septic mechanically ventilated patients [22]. In the present study, we used ΔP_{PLET} since we postulated that this index might reflect the respiratory changes in left ventricular stroke volume. Indeed, by reflecting the pulsatile changes in absorption of infrared light between the light source and the photo detector of the pulse oximeter, the ‘pulse’ wave is assumed to be the result of the beat-to-beat changes in stroke volume transmitted to arterial blood, which was reported to correlate with ΔPP in mechanically ventilated patients [9]. In this respect, ΔP_{PLET} is potentially a marker of respiratory stroke volume variation and thus of volume responsiveness [14, 15]. Interestingly, we found threshold values of 12% and 14% that allowed discrimination between responder and non-responder patients for ΔPP and ΔP_{PLET} respectively. These values were very close to the threshold values (13%, 11.8%, 17%, 12%) found in previous studies examining the significance of ΔPP to predict fluid responsiveness in septic patients [4, 16, 22, 23]. It has to be noted that the prediction of fluid responsiveness was not improved by the combination of the two measurements (ΔPP and ΔP_{PLET}). This may suggest that these indices give similar information in terms of prediction of fluid responsiveness. However, as indicated by the data displayed in Fig. 3, the proportionality between ΔPP and cardiac index changes following volume expansion was closer to the identity line than was the proportionality between ΔP_{PLET} and cardiac index

changes. These results emphasise the clinical usefulness of ΔPP not only for predicting volume responsiveness but also for quantifying the haemodynamic response to fluid challenge, thus confirming the findings of a previous study [4]. On the other hand, the advantages of ΔP_{PLET} are its acquisition with a non-invasive technique (pulse plethysmography) and its immediate availability, which allows accurate assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients before insertion of any arterial catheter.

Some limitations of this work should be acknowledged. First, we studied sedated patients such that our results cannot be extrapolated to patients experiencing spontaneous breathing activity, a condition that is frequently encountered in the intensive care unit (ICU). Second, our patients had regular cardiac rhythm, a mandatory condition for the use of heart–lung interaction indices [1]. Third, we used a tidal volume > 8 ml/kg in our patients and thus we cannot extrapolate our results to patients ventilated with lower tidal volume. Indeed, in such conditions of low cyclic changes in intrathoracic and transpulmonary pressures, volume responsiveness may coexist with low values of ΔPP [16] and presumably in ΔP_{PLET} . In this regard, in a series of 22 hypotensive patients ventilated with tidal volumes ranging from 6 to 10 ml/kg (median value of 8 ml/kg), Natalini et al. showed that ΔP_{PLET} values lower than the threshold value of 15% poorly predicted volume responsiveness, while all ΔP_{PLET} values above 15% were associated with a positive response to fluid challenge [15]. Fourth, we defined the positive response to volume challenge as an increase in cardiac index by more than 15% after fluid administration. We chose 15% because this benchmark was employed in

numerous previous studies which addressed the issue of fluid responsiveness [4, 15, 16, 22]. Since the diameter of the aortic annulus is assumed to remain constant during short-term haemodynamic interventions, we only measured the response of VTIAo to volume challenge. In this respect, the benchmark of 15% increase was far above the low intraobserver variability of the VTIAo ($0.5 \pm 0.7\%$) that we calculated. Fifth, we did not measure abdominal pressure since there was no clinical suspicion of increased abdominal pressure in this series of medical ICU patients suffering from septic shock. Our results cannot be extrapolated to patients with significant increase in abdominal pressure, since an animal study recently showed that increasing intra-abdominal pressure may result in increase in ΔPP [24]. Finally, in our study, we recorded correct pulse oximetry signals in all patients who were not hypothermic and in whom peripheral vasoconstriction was unlikely. Indeed, in this context of septic shock, vasomotor tone was expected to be reduced and catecholamines were given in the attempt to restore organ perfusion pressure. However, the pulse oximetry signal might be of poor quality in the presence of hypothermia or arterial vasoconstriction, although the quality of the displayed signal has been improved with the current generation of pulse oximetry devices.

In conclusion, the present study shows that ΔP_{PLET} may be as valuable as ΔPP for predicting volume responsiveness in septic patients ventilated with a tidal volume greater than 8 ml/kg. Since ΔP_{PLET} is obtained from pulse oximetry, a totally non-invasive monitoring technique, it may represent an attractive method to detect fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in whom arterial catheters have not yet been inserted.

References

1. Bendjelid K, Romand JA (2003) Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 29:352–360
2. Michard F, Teboul JL (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121:2000–2008
3. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL (2001) Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119:867–873
4. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:134–138
5. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE (2002) Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28:392–398
6. Awad AA, Ghobashy MA, Stout RG, Silverman DG, Shelley KH (2001) How does the plethysmogram derived from the pulse oximeter relate to arterial blood pressure in coronary artery bypass graft patients? *Anesth Analg* 93:1466–1471
7. Murray WB, Foster PA (1996) The peripheral pulse wave: information overlooked. *J Clin Monit* 12:365–377
8. Shelley KH, Murray WB, Chang D (1997) Arterial-pulse oximetry loops: a new method of monitoring vascular tone. *J Clin Monit* 13:223–228

9. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohe J, Jacques D (2005) Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 9:R562–568
10. Alexander CM, Teller LE, Gross JB (1989) Principles of pulse oximetry: theoretical and practical considerations. *Anesth Analg* 68:368–376
11. Awad AA, Stout RG, Ghobashy MA, Rezkanna HA, Silverman DG, Shelley KH (2006) Analysis of the ear pulse oximeter waveform. *J Clin Monit Comput* 20:175–184
12. Monnet X, Lamia B, Teboul JL (2005) Pulse oximeter as a sensor of fluid responsiveness: do we have our finger on the best solution? *Crit Care* 9:429–430
13. Shamir M, Eidelman LA, Floman Y, Kaplan L, Pizov R (1999) Pulse oximetry plethysmographic waveform during changes in blood volume. *Br J Anaesth* 82:178–181
14. Cannesson M, Desebbe O, Hachemi M, Jacques D, Bastien O, Lehot JJ (2007) Respiratory variations in pulse oximeter waveform amplitude are influenced by venous return in mechanically ventilated patients under general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 24:245–251
15. Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A (2006) Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesth Analg* 103:1478–1484
16. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 31:517–523
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29:530–538
18. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R (1974) Controlled sedation with alphaxalone–alphadolone. *Br Med J* 2:656–659
19. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A (2005) Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 95:746–755
20. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA (1982) Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 126:1001–1004
21. Hanley JA, McNeil BJ (1983) A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148:839–843
22. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K (2005) Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med* 33:2534–2539
23. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F (2004) Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 30:1734–1739
24. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, Annat G, Bendjelid K, Viale JP (2007) Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 33:163–171

VI. MONITORAGE DE LA REPONSE AU REMPLISSAGE VASCULAIRE AU MOYEN DES INTERVALLES DE TEMPS SYSTOLIQUES

Il y a une trentaine d'années, la détermination des intervalles de temps systoliques était souvent utilisée par les cardiologues pour le suivi des cardiopathies ischémiques, des maladies valvulaires, des cardiomyopathies hypertrophiques, de la maladie hypertensive et de certains effets pharmacologiques sur le myocarde [283-288]. Cette méthode permettait d'évaluer la fonction ventriculaire gauche moyennant des méthodes non sanglantes utilisant l'enregistrement phonocardiographique (et carotidogramme) [289], l'échocardiographie Doppler ou bien le Doppler œsophagien [290], combinés à l'ECG. Les intervalles de temps systoliques les plus utilisés étaient : la période de prééjection (PEP), le temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET) et le rapport PEP/LVET [283]. Depuis une vingtaine d'années, ces différentes durées et phases de la systole ventriculaire ont été utilisées dans le cadre d'un monitoring hémodynamique non invasif en réanimation en utilisant un Doppler œsophagien ou bien l'impédancemétrie [290-294].

A. *Les intervalles de temps systoliques*

A.1 La période de prééjection (PEP)

La PEP est définie par l'intervalle de temps séparant la dépolarisation ventriculaire (début du QRS sur l'ECG) du début de l'éjection ventriculaire gauche (ouverture de la valve aortique) [283]. Cette durée de temps dépend de la précharge, de la post charge et de la contractilité [295]. La valeur normale chez l'adulte est de 106 ± 7 millisecondes [296]. Il n'existe pas de consensus entre les diverses études publiées concernant la dépendance de cette durée vis-à-vis de la fréquence cardiaque [295-297].

A.2 Le temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET)

Le LVET est définie par l'intervalle de temps systolique durant lequel le VG éjecte du sang dans l'aorte (ouverture-fermeture de la valve aortique) [295]. La phonocardiographie sert à situer le moment de la fermeture de la valve aortique qui correspond à la composante aortique

du second bruit. Cette durée de temps dépend principalement du VES [298]. La valeur normale chez l'adulte est de 292 ± 18 millisecondes [296]. Cette valeur est inversement corrélée à la fréquence cardiaque, en accordance avec le fait que le VES diminue lorsque la fréquence cardiaque augmente [298].

A.3 Le rapport PEP/LVET

Le rapport PEP/LVET est un indice fiable de la fonction contractile cardiaque [295]. En effet, l'apparition d'une dysfonction cardiaque augmente la valeur de la PEP et diminue la durée de LVET [295]. De ce fait le rapport PEP/LVET augmente en cas d'une baisse de la contractilité. La valeur normale chez l'adulte est de 0.37 ± 0.03 [296]. Diverses études ont retrouvé une corrélation entre ce rapport et les différents indices évaluant la performance ventriculaire gauche [285-288, 299-304]. Néanmoins la diminution du LVET faisant suite à une dysfonction ventriculaire gauche peut paraître illogique [295]. En effet, durant l'éjection, la vitesse de contraction est diminuée lors de la présence d'une insuffisance cardiaque. Cette situation devrait prolonger le LVET. Cependant, lors d'une dysfonction contractile, l'amplitude du raccourcissement de la fibre cardiaque est diminuée aussi, ce qui participe à une diminution de la valeur LVET [295]. De plus, LVET étant un temps lié au VES, une diminution de ce dernier suite à la dysfonction cardiaque doit impérativement avoir le même effet sur LVET [295].

B. Les intervalles de temps systoliques en réanimation.

B.1 Le temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET)

La mesure semi-invasive (Doppler œsophagien) de la vitesse d'écoulement du sang dans l'aorte thoracique ascendante ou descendante permet une mesure précise du débit cardiaque [305]. Les principes techniques de la mesure du débit cardiaque par effet Doppler consistent en l'obtention d'un signal Doppler continu ou tous les écoulements rencontrés par le faisceau ultrasonore se trouvent alignés sur le trajet étudié. Cette technique permet aussi d'obtenir la PEP et le LVET moyennant l'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme [291]. De nombreuses équipes ont objectivé que la mesure du LVET indexée à la fréquence cardiaque (LVETI) était un indice statique de la précharge ventriculaire gauche chez des patients

anesthésiés au bloc opératoire ou en réanimation [290, 292, 293]. Néanmoins, cette mesure n'est pas utilisée en pratique clinique, car sujet à de nombreux débats et rares sont les études récentes sur ce sujet [306-308].

B.2 La période de prééjection (PEP)

Du fait que la majorité des patients des soins intensifs soient porteurs de cathéter artériel, Bendjelid et al ont proposé de mesurer la PEP au moyen de l'enregistrement simultané de courbe de pression artérielle sanglante et l'électrocardiogramme (**Figure 30**) [203]. La PEP a été définie comme le temps séparant l'onde Q ou R sur l'ECG et le début de montée en pression artérielle mesuré classiquement au niveau radial [203]. Du fait que ces auteurs se soient intéressés à la variation (dynamique) de ce temps au cours d'un cycle ventilatoire par pression positive, la valeur absolue de PEP mesurée avait peu d'importance (onde Q ou R sur l'ECG) du moment que les deux mesures au cours du cycle de ventilation étaient acquises de façon identique [203].

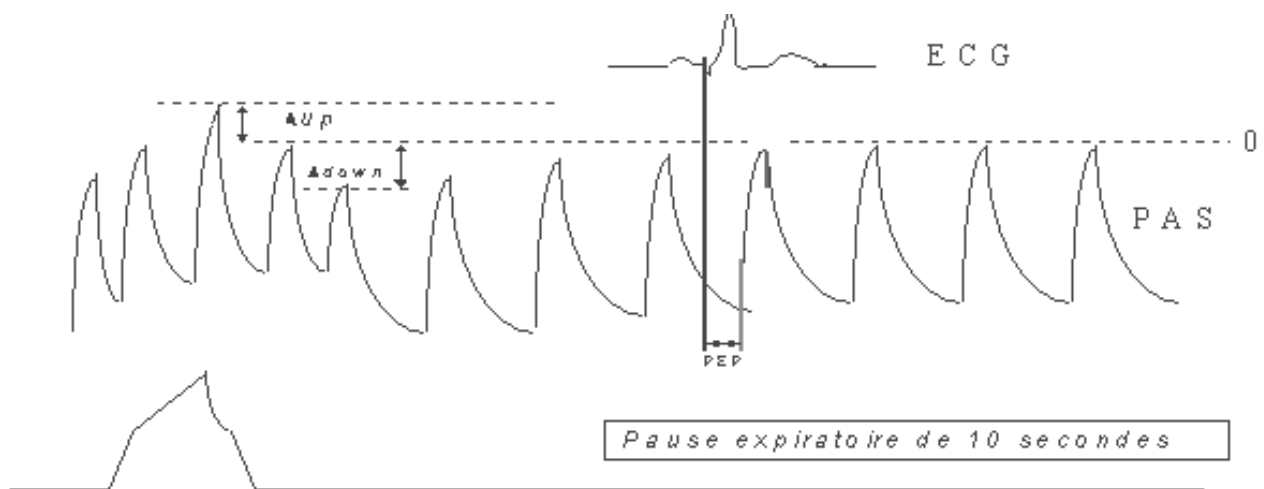


Figure 30: Schématisation de la mesure d'un temps de prééjection au moyen d'un enregistrement ECG et de pression artérielle systolique sanglante.

Bien que le temps PEP soit aussi dépendant de la contractilité et de la post charge, la valeur de cet intervalle de temps diminue toujours avec l'augmentation de la précharge [283, 309]. Wallace et coll ont démontré que l'augmentation du VES diminue la valeur de PEP [310]. De plus, plusieurs études réalisées chez l'homme ont illustré que la diminution du temps PEP après un RV était associée à une augmentation du VES [311-313] De façon intéressante, Brundin et coll ont démontré que la ventilation à pression positive augmente la valeur de

l'intervalle PEP en diminuant le RV et donc le VES [314]. Bendjelid et coll ont utilisé la variation respiratoire du temps PEP (mesurée au moyen de l'ECG et d'un cathéter artériel radial) pour estimer la RRV chez les patients profondément sédatisés et sous VMPP après une chirurgie cardiaque [203]. Ils ont objectivés que le temps PEP au cours de l'insufflation était plus court que ce même temps au cours de l'exsufflation chez les patients hypovolémiques. Le raisonnement physiologique était de dire que la variation de la valeur PEP entre l'insufflation et l'exsufflation du respirateur ne pouvait être expliquée que par la variation du RVen [19] et du VES. Moyennant ces deux mesures ils ont calculé la différence qu'ils ont indexée à la moyenne pour l'estimer en pourcentage (Δ PEP en %) [203]. Chez 8 patients qui ont bénéficié d'un RV le Δ PEP avant remplissage était significativement corrélé à la variation du VES après RV ($r^2=0.57$, $p=0.03$) [203]. Dans cette étude l'indice Δ PEP était moins bien corrélé à la variation du VES après administration de volume que ne l'était le Δ PP et la composante « delta down » du Δ PAS. Cependant, il faut intégrer que dans cette étude l'acquisition et l'enregistrement des différentes données étaient fait avec une fréquence de 100 hertz soit une résolution de mesure de 10 millisecondes. Intégrant l'outil des intervalles systoliques, Feissel et collaborateurs ont proposé de mesurer de Δ PEP par un autre moyen [257] (voir paragraphe plethysmographie).

B.3 Les intervalles de temps systoliques du ventricule droit

L'évaluation de la fonction ventriculaire droite reste un challenge en réanimation du fait qu'en dehors de l'ETT et transœsophagienne, il n'existe pas d'autres moyens diagnostiques au lit du patient. En conséquence, certains auteurs ont proposé l'utilisation des intervalles de temps systoliques du VD pour évaluer la fonction systolique du cœur droit [315]. Her et coll ont utilisé l'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme, du phonocardiogramme et de la courbe de pression artérielle pulmonaire (cathéter artériel pulmonaire) pour mesurer la PEP du VD (PEP_{VD}) et le temps d'éjection ventriculaire droit (RVET) [316]. La phonocardiographie a permis de situer la fermeture de la valve pulmonaire qui correspond à la composante pulmonaire du second bruit [316]. Cette équipe a démontré que chez les patients insuffisants respiratoire ventilés mécaniquement, le rapport $PEP_{VD}/RVET$ était un très bon reflet de la fonction ventriculaire droite comme objectivé par la très bonne corrélation ($r^2=0.67$, $p<0.001$) entre ce rapport et l'élastance maximale du VD durant la systole (courbe pression-volume) [316]. De façon identique et utilisant seulement l'enregistrement simultané

de l'électrocardiogramme et de la courbe de pression artérielle pulmonaire (cathéter artériel pulmonaire) pour mesurer la PEP du VD (PEP_{VD}) et le temps d'éjection ventriculaire droit (RVET), Guerrero et al on démontré que le rapport $PEP_{VD}/RVET$ était un très bon reflet de la fonction ventriculaire droite comme objectivé par la très bonne corrélation ($r^2=0.90$, $p<0.001$) entre ce rapport et la fraction d'éjection du VD mesuré par thermodilution [315]. Du fait que l'évaluation de la fonction ventriculaire droite est très importante chez le patient ventilé mécaniquement et présentant une défaillance hémodynamique, le rapport $\Delta PEP_{VD}/RVET$ semble être très intéressant car à l'opposé de l'échocardiographie, il reflète la contractilité du VD indépendamment des conditions de charges [39]. Cette technique basée sur la mesure des durées des différentes phases composant la systole ventriculaire droite ou gauche pourrait devenir dans le futur un outil utile pour le monitoring hémodynamique en réanimation.

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

B.4 Variations respiratoires de la PEP et réponse au remplissage vasculaire (**article 6 -7**) [203, 257]

Concernant les indices dynamiques, notre groupe a montré que l' « intervalle de temps systolique » représenté par le temps de prééjection (mesuré au moyen de l'électrocardiogramme et d'une courbe de pression artérielle sanglante) pouvait varier de façon dynamique au cours d'un cycle ventilatoire en respiration mécanique à pression positive et que l'amplitude de cette variation en % était en relation directe avec la RRV après une infusion de volume chez des patients de chirurgie cardiaque [203]. Dans cette même étude, nous avons aussi confirmé que des indices statiques comme la PVC et la Papo n'étaient pas de bon prédicteurs de l'augmentation du débit cardiaque après RV [203].

Utilisant aussi la courbe de plethysmographie et l'enregistrement électrocardiographique, nous avons montré que cet intervalle de temps systolique peut être mesuré. Sa variation ventilatoire a été estimée chez 20 patients septiques ventilés mécaniquement par pression positive patients placés en ventilation mécanique [257]. Ce travail a permis de démontrer qu'une variation respiratoire de la période qui précédait l'éjection ventriculaire gauche, mesurée de manière non invasive à l'aide d'une courbe de plethysmographie, quand elle était supérieure à 4%, prédisait une réponse positive au remplissage, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 67% [257]. Le Δ PEP plethysmographique était aussi précis que l'indice Δ PP mesuré grâce à un cathéter artériel pour évaluer l'augmentation du débit cardiaque après infusion de volume [257]. Depuis d'autres travaux ont confirmé qu'un Δ PEP mesuré au moyen d'un cathéter artériel était semblable au Δ PEP mesurée par plethysmographie de pouls chez 57 patients sous anesthésie générale [317].

The respiratory change in preejection period: a new method to predict uid responsiveness

Karim Bendjelid, Peter M. Suter, and Jacques A. Romand

Division of Surgical Intensive Care, Geneva University Hospitals, CH-1211 Geneva 14, Switzerland

Submitted 30 April 2003; accepted in final form 5 September 2003

Bendjelid, Karim, Peter M. Suter, and Jacques A. Romand. The respiratory change in preejection period: a new method to predict uid responsiveness. *J Appl Physiol* 96: 337–342, 2004; 10.1152/jappphysiol.00435.2003.—The accuracy and clinical utility of preload indexes as bedside indicators of uid responsiveness in patients after cardiac surgery is controversial. This study evaluates whether respiratory changes (Δ) in the preejection period (PEP; Δ PEP) predict uid responsiveness in mechanically ventilated patients. Sixteen post-coronary artery bypass surgery patients, deeply sedated under mechanical ventilation, were enrolled. PEP was defined as the time interval between the beginning of the Q wave on the electrocardiogram and the upstroke of the radial arterial pressure. Δ PEP (%) was defined as the difference between expiratory and inspiratory PEP measured over one respiratory cycle. We also measured cardiac output, stroke volume index, right atrial pressure, pulmonary arterial occlusion pressure, respiratory change in pulse pressure, systolic pressure variation, and the Δ down component of SPV. Data were measured without positive end-expiratory pressure (PEEP) and after application of a PEEP of 10 cmH₂O (PEEP₁₀). When PEEP₁₀ induced a decrease of >15% in mean arterial pressure value, then measurements were re-performed before and after volume expansion. Volume loading was done in eight patients. Right atrial pressure and pulmonary arterial occlusion pressure before volume expansion did not correlate with the change in stroke volume index after the uid challenge. Systolic pressure variation, Δ PEP, Δ down, and change in pulse pressure before volume expansion correlated with stroke volume index change after uid challenge ($r^2 = 0.52, 0.57, 0.68, \text{ and } 0.83$, respectively). In deeply sedated, mechanically ventilated patients after cardiac surgery, Δ PEP, a new method, can be used to predict uid responsiveness and hemodynamic response to PEEP₁₀.

uid resuscitation; heart-lung interactions; monitoring

AFTER CARDIAC SURGERY, INTRAVENOUS uid administration is a universally accepted treatment for hypotension occurring during positive pressure ventilation. Nevertheless, vigorous uid resuscitation carries the risk of generating volume overload and pulmonary edema. To prevent such complications, several indexes have been used to assess preload (6). However, the accuracy of filling pressures, such as right atrial (Pra) and/or pulmonary arterial occlusion pressure (Ppao) to estimate cardiac filling, have been questioned in patients after cardiac surgery (28). Thus indexes able to unmask preload dependency and to predict increase in cardiac output with volume expansion are actively searched (14). In deeply sedated, mechanically ventilated patients after cardiac surgery, dynamic indexes, such as systolic pressure variation (SPV) and stroke volume variations (SVV), have been demonstrated to be more accurate to predict uid responsiveness than filling pressures (23, 27, 28).

The preejection period (PEP), the time from the onset of ventricular depolarization to the beginning of left ventricular ejection, is a systolic time interval that allows assessment of ventricular function (36). More than 30 years ago, Weissler et al. (37) measured PEP with simultaneous electrocardiogram (ECG), phonocardiogram, and carotid arterial pulse tracing. Presently, PEP can be obtained by simultaneous ECG recording and arterial pressure wave tracing, which are often monitored in critically ill patients (2). Even if PEP depends slightly on afterload and cardiac contractility, it always decreases with a greater preload (36). Interestingly, in mechanically ventilated patients, we recently observed that expiratory (PEP_E) and inspiratory PEP (PEP_I), measured at the lower and higher systolic pressure value on arterial pressure tracing over one respiratory cycle, were of different values (3). By analogy with the concept of positive pressure ventilation-induced SVV (16), we hypothesized that the respiratory change (Δ) in PEP (Δ PEP) depends predominantly on the change in ventricular preload and is minimally influenced by contractility or afterload. Accordingly, with this hypothesis, in a preliminary study, Δ PEP was found to be a good predictor of uid responsiveness (4). The aim of the present study was to test whether Δ PEP predicts hemodynamic changes induced by positive end-expiratory pressure (PEEP) and volume infusion in patients after coronary artery bypass graft. Δ PEP was also compared with other clinically used preload indexes [Pra, Ppao, SPV, Δ down (component of SPV)] and respiratory changes in pulse pressure (Δ PP) (20).

METHODS

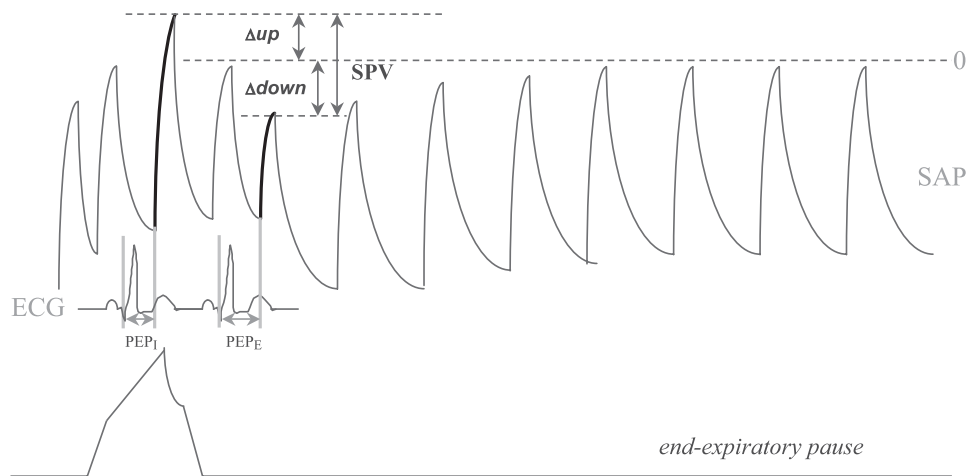
The study was approved by our institutional ethics committee, and all patients gave written consent the day before their surgery. Only patients scheduled for coronary artery bypass graft surgery were prospectively screened. Exclusion criteria (for eligibility into the study) were decreased preoperative left ventricular ejection fraction (<45% assessed by echocardiography, isotopic or angiographic ventriculography), valve diseases, other associated cardiac surgery, and/or history of chronic obstructive pulmonary disease. Postoperatively, patients without a pulmonary artery catheter, without sinus rhythm, with hemodynamic instability, and/or bleeding >100 ml/h were also excluded.

Perioperative management. Perioperative management was performed as previously described (29). After surgery, patients were transferred to the Surgical Intensive Care Unit. On arrival, sedation and analgesia were provided by continuous infusion of midazolam and morphine, titrated for a Ramsay score of 6 (25). The patients were placed on mechanical ventilation (Evita 4, Dräger, Lübeck, Germany). Initial ventilator settings in controlled mechanical ventilation mode were tidal volume of 8–10 ml/kg body wt and respiratory rate of 12

Address for reprint requests and other correspondence: K. Bendjelid, Division of Surgical Intensive Care, Univ. hospital of Geneva, CH-1211 Geneva 14 (E-mail: karim.bendjelid@hcuge.ch).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked “advertisement” in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Fig. 1. Systolic pressure variation (SPV) after 1 mechanical breath followed by an end-expiratory pause. Reference line permits the measurement of change (Δ) in up (Δup) and Δdown. Thick lines, maximal and minimal pulse pressure (PP). PEP_I, inspiratory preejection period (PEP); PEP_E, expiratory PEP; SAP, systolic arterial pressure; ECG, electrocardiogram.



breaths/min. Both were adjusted to maintain an arterial PCO₂ at 40 ± 5 Torr (5.3 ± 0.5 kPa). The inspired oxygen fraction was adjusted for an arterial oxygen saturation of >92%. Inspiratory-to-expiratory ratio was 1:2. Body temperature, lead II ECG, and urine output were monitored throughout the postoperative period. The patients were observed for at least 2 h to confirm hemodynamic stability, which was defined as a <10% change in the hemodynamic (heart rate, mean arterial pressure, and cardiac output), no clinically relevant bleeding (<100 ml/h), and normal body temperature. A chest radiograph was obtained and assessed before data collection to define the correct position of the endotracheal tube, pulmonary artery, and central venous catheters and the position of the surgical drains and also to confirm the absence of cardiopulmonary abnormalities (grossly enlarged mediastinal silhouette, pleural effusions, or pneumothorax). All patients received a continuous intravenous infusion of 0.9% NaCl at a rate of 65 ml/h.

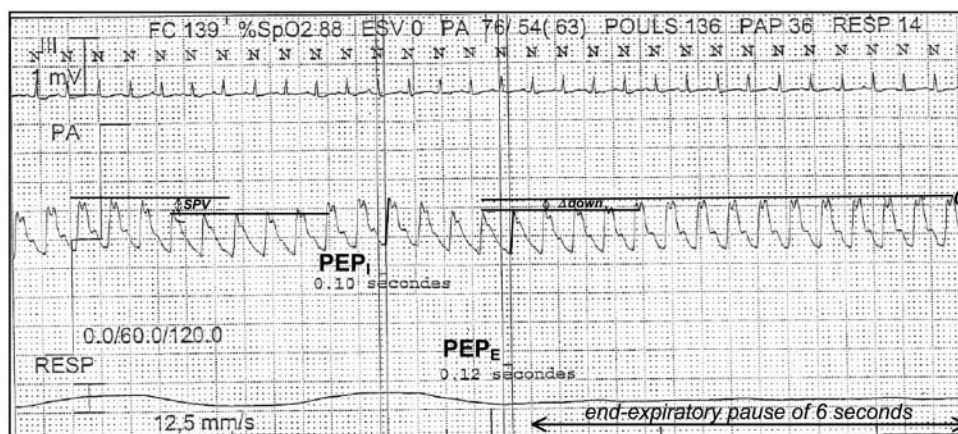
Hemodynamic monitoring. All pressure transducers were referenced to midchest. The correct position of the pulmonary artery catheter tip in West's zone 3 was checked by using a method previously described (33). Mean cardiac output was estimated by averaging triplicate injections of 10 ml of 0.9% NaCl at room temperature delivered randomly during the respiratory cycle. Mean P_{ra} and mean P_{pao} were measured at end-expiration. In addition, fluid output (chest drains, urine, and nasogastric losses) was measured during the study protocol.

Respiratory change in PEP. PEP was defined as the time interval between the beginning of the Q wave on the ECG and the upstroke of the invasive radial arterial pressure curve. PEP was measured by using an electronic tool named Callipers (Agilent Technologies, M3150A)

before analysis of SPVs so as not to be influenced by the results. ΔPEP (in %) was defined as the difference between PEP_E and PEP_I measured over one respiratory cycle. PEP_E and PEP_I were done, respectively, at the minimal and at the maximal systolic pressure value on the arterial pressure trace over one respiratory cycle. Each PEP value was an average of three measurements. These measurements were repeated during three different respiratory cycles (total of 9 measurements). The measurements were done with a speed of recording of 50 mm/s, and the values were averaged. ΔPEP (%) was calculated as 100 × (PEP_E - PEP_I) / [(PEP_E + PEP_I) / 2] (5) (Figs. 1 and 2). The interobserver variability in measuring ΔPEP has been determined by a “blinded” fashion, with an observer (Dr. Christophe Abbig) unaware of the particular significance of respiratory changes in arterial pressure.

SPV measurements. The systemic arterial blood pressure variation curve, obtained from the radial artery catheter, was recorded (Agilent Technologies, M3150A). Pressure waveform analysis was performed offline on a paper chart with a speed of 12.5 mm/s and a pressure scale adjusted to the systemic systolic pressure value. The SPV (24) was determined from the chart. The value of the systolic blood pressure measured after an end-expiratory pause period of 6–10 s was used as a reference pressure to measure the Δdown (24, 32). Because the arterial pressure may have an additional nonrespiratory, low-frequency fluctuation (Mayer waves) (1), the Δdown was determined during the first three respiratory cycles that immediately preceded the apnea period. Pulse pressure (21) was measured offline with pressure scale adjusted to the systemic systolic pressure value. ΔPP (in %) was calculated as previously described (21).

Fig. 2. Measurement on positive end-expiratory pressure (PEEP) in hypotensive patient with tachycardia. ΔPEP (%), using callipers, equals 100 × (120 - 100) / [(120 + 100) / 2] = 18%. Note that SPV = 8 mmHg, Δdown = 6 mmHg, and ΔPP (%) = 19%. Bold lines, maximal and minimal PP. PA, arterial pressure; Resp, respiration. Scale: 1 mm = 3 mmHg.



Study protocol. All studies were performed in deeply sedated and nonspontaneously breathing patients (Ramsay 6) in the supine position. If patients were receiving vasoactive drugs, the rate of administration was not changed. The study protocol consisted of two sequential ventilatory steps of 30 min each: controlled mechanical ventilation with PEEP = 0 [zero end-expiratory pressure (ZEEP)], and controlled mechanical ventilation with PEEP = 10 cmH₂O (PEEP₁₀) without changing any other ventilatory settings. When PEEP₁₀ induced a reduction in mean arterial pressure of >15% after the 25-min period, a hemodynamic measurement was then obtained, immediately followed by 0.9% NaCl (500 ml + total quantity of fluid of chest drains, urine, and nasogastric output in milliliters), given over 25 min, still on PEEP₁₀. A third set of hemodynamic measurements was then obtained.

Data recording. At the end of each period, all of the following variables were recorded from the bedside monitor (Agilent Technologies, M3150A): body temperature; mean dilution cardiac output; heart rate; calculated stroke volume; systolic, diastolic, and mean arterial and pulmonary arterial pressures; Pra; Ppao; SPV; Δdown; ΔPP; and ΔPEP. Mean dilution cardiac output, estimated by averaging triplicate injections, was used for statistical analysis. Arterial and mixed-venous blood gases were also simultaneously measured (Statpro 6 Ultra, Nova Biomedical, Waltham, MA), and standard calculated variables were obtained from hemodynamic and blood-gas data. Ventilator settings (respiratory rate, tidal volume, inspiratory-to-expiratory ratio, inspired oxygen fraction, PEEP), peak and mean airway pressures, and auto-PEEP were recorded.

Statistical analysis. The data were analyzed by using Graph Pad Prism (Graph pad software version 3, San Diego, CA) for the personal computer. The nonparametric Mann-Whitney test was used to compare the effects of PEEP and volume expansion on hemodynamic and respiratory parameters. Additionally, the same test was used to compare the interobserver variability in measuring ΔPEP. Correlations were obtained by using regression analysis. All values are expressed as means ± SD, and *P* < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Twenty-five patients gave informed consent preoperatively. Postoperatively, nine were excluded before starting the study protocol. Five patients presented postoperative atrial fibrillation, three were not equipped with a pulmonary arterial cath-

eter, and one patient was hemodynamically unstable. Sixteen patients were included in the final analysis, and all of them tolerated the experimental protocol well. Demographic and preoperative characteristics are presented in Table 1. The mean cardiopulmonary bypass duration was 107 ± 42 min, and the aortic cross-clamping time was 73 ± 33 min. Catecholamine infusions were required in four patients for cardiopulmonary bypass weaning (dobutamine, *n* = 1, and/or norepinephrine, *n* = 3). However, during the study protocol, in the intensive care unit, among these four patients, only two still required catecholamine infusions (dobutamine: *n* = 1; 8 μg·kg⁻¹·min⁻¹, and norepinephrine: *n* = 1; 0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹). Hemodynamic variables, respiratory, airway pressures, and gas exchange values are shown in Tables 2 and 3. In all patients, systolic arterial pressures were higher during the inspiratory than during the expiratory period. The interobserver variability in measuring ΔPEP was 8% (*P* = 0.89, Mann-Whitney test).

Only eight patients presented a >15% decrease in mean arterial pressure after PEEP₁₀. Among these eight patients, one patient was under norepinephrine infusion (thick solid line in Fig. 3). Volume infusion produced an increase in stroke volume index (SVI) from 29 ± 4 to 34 ± 4 ml/m² (*P* = 0.0002), and ΔPEP decreased from 11 ± 3 to 5 ± 3% (*P* = 0.002) (Fig. 3). No difference in response to volume infusion was seen in the patient receiving norepinephrine compared with the other patients.

Static pressures predicting response to PEEP and fluid responsiveness. The static pressures predicting the response to PEEP and the fluid responsiveness were measured in ZEEP, Pra, and Ppao and correlated with the PEEP₁₀-induced change in cardiac index (in %) (*r*² = 0.34, *P* = 0.02; *r*² = 0.47, *P* = 0.003; respectively). Pra and Ppao before volume expansion did not correlate with changes in SVI after volume expansion (*P* = 0.7 and *P* = 0.3, respectively).

SPV and PP variation prediction of response to PEEP and fluid responsiveness. The SPV and PP variation prediction of response to PEEP and the fluid responsiveness were measured in ZEEP, SPV, Δdown (the component of SPV), and ΔPP and

Table 1. Patient characteristics

Patient No.	Age, yr	Gender (M/F)	BS, m ²	LVEF, %	CGB, no.	Po ₂ /FiO ₂	V _T , ml/kg	CT, ml/cmH ₂ O	Outcome (S/D)
1	66	F	1.81	80	3	433	6	29	S
2	68	F	1.71	70	3	314	8	37	S
3	56	M	2.09	55	2	343	5	32	S
4	75	M	1.95	55	2	438	8	51	S
5	69	F	1.73	56	1	436	8	43	S
6	68	M	1.72	65	3	360	10	34	S
7	59	M	2.09	53	1	425	7	41	S
8	81	M	1.84	76	1	280	9	69	S
9	62	M	2.15	67	3	400	6	31	S
10	53	M	1.97	52	2	343	7	27	S
11	53	M	1.68	45	2	334	9	26	S
12	52	M	1.96	60	3	272	8	33	S
13	60	M	2.06	74	3	282	7	41	S
14	63	M	1.77	75	4	328	9	30	S
15	81	F	1.64	71	2	337	8	26	S
16	68	M	1.93	60	4	285	7	34	S
Mean ± SD	64.6 ± 8.54		1.88 ± 0.17	63.4 ± 10.1	2.4 ± 0.9	350 ± 59	8 ± 1	37 ± 11	
Ratio		4/12							16/16

M, male; F, female; BS, body surface; LVEF, left ventricular ejection fraction; CGB, coronary grafts bypassed; Po₂/FiO₂, ratio of Po₂ to inspired O₂ fraction; V_T, tidal volume; CT, static compliance of the respiratory system; S/D, survived/died.

Table 2. Effects of PEEP on hemodynamic and respiratory parameters (16 patients)

	ZEEP	PEEP ₁₀	P
HR, beats/min	88±12	86±12	0.08
MAP, mmHg	69±9	67±9	0.2
MPAP, mmHg	21±4	23±3	0.004*
Pra, mmHg	11±3	13±3	0.004*
Ppao, mmHg	12±3	14±2	0.004*
ΔPEP, %	8±4	7±5	0.4
SPV, mmHg	10±4	9±4	0.4
ΔDown, mmHg	5±3	5±5	0.9
ΔPP, %	12±7	12±6	0.5
CI, l·min ⁻¹ ·m ⁻²	2.9±0.3	2.6±0.4	<0.0001*
SVRI, dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵	1,574±246	1,661±282	0.08
PVRI, dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵	250±85	269±87	0.41
DO ₂ , ml/min	730±160	684±181	0.009*
PaO ₂ , Torr	93±22.5	99±15	0.1
PaCO ₂ , Torr	39.8±5.3	39.9±6	0.9
Plateau, cmH ₂ O	18±4	24±3	<0.0001*
CT, ml/cmH ₂ O	37±11	45±9	0.013*
Auto-PEEP, cmH ₂ O	1.7±1.4	0.8±0.8	0.06

Values are means ± SD. ZEEP, zero end-expiratory pressure; PEEP₁₀, 10 cmH₂O of positive end-expiratory pressure; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; Pra, right atrial pressure; Ppao, pulmonary arterial occlusion pressure; ΔPEP, respiratory change in pre-ejection period; SPV, systolic pressure variation; Δdown, delta down; ΔPP, respiratory variation in pulse pressure; CI, cardiac index; SVRI, systemic vascular resistance index; PVRI, pulmonary vascular resistance index; DO₂, oxygen delivery; PaO₂, arterial PO₂; PaCO₂, arterial PCO₂; Plateau, end-inspiratory airway pressure. *P < 0.05 (Mann-Whitney test).

correlated with the PEEP₁₀-induced change in cardiac index (in %) ($r^2 = 0.28, P = 0.03$; $r^2 = 0.52, P = 0.002$; $r^2 = 0.63, P = 0.0002$, respectively). The correlations among SPV, Δdown, and ΔPP before volume expansion correlated with changes in SVI after volume expansion ($P = 0.04, P = 0.01$, and $P = 0.001$, respectively; see Fig. 4).

Table 3. Effects of PEEP and volume infusion on hemodynamic and respiratory parameters in eight patients

	ZEEP	PEEP ₁₀	VE on PEEP ₁₀	P/P'
HR, beats/min	90±10	87±11	82±9	0.6/0.3
MAP, mmHg	69±12	57±6	69±5	0.02*/0.0007†
MPAP, mmHg	19±4	22±3	23±3	0.11/0.5
Pra, mmHg	10±3	12±3	13±3	0.2/0.5
Ppao, mmHg	10±3	13±2	15±3	0.03*/0.1
ΔPEP, %	8±2	11±3	5±3	0.02*/0.002†
SPV, mmHg	11±3	10±4	7±2	0.6/0.07
ΔDown, mmHg	6±3	7±4	3±2	0.6/0.02†
ΔPP, %	18±4	14±4	7±3	0.06/0.001†
CI, l·min ⁻¹ ·m ⁻²	2.9±0.3	2.5±0.4	2.9±0.2	0.04*/0.02†
SVRI, dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵	1,615±309	1,600±349	1,620±361	0.9/0.9
PVRI, dyn·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵	248±73	305±95	248±99	0.2/0.2
DO ₂ , ml/min	691±143	596±159	611±120	0.2/0.8
PaO ₂ , Torr	96±28.6	98±13	112±15	0.8/0.06†
PaCO ₂ , Torr	42±5.7	42±6	41±3	0.9/0.7
Plateau, cmH ₂ O	16±4	24±3	25±3	0.0005*/0.5
CT, ml/cmH ₂ O	41±13	44±5	43±5	0.5/0.7
Auto-PEEP, cmH ₂ O	1.5±0.9	1±1	0.7±0.5	0.3/0.5

Values are means ± SD. VE, volume expansion. *P < 0.05, PEEP₁₀/ZEEP (Mann-Whitney test); †P' < 0.05, VE/PEEP₁₀ (Mann-Whitney test).

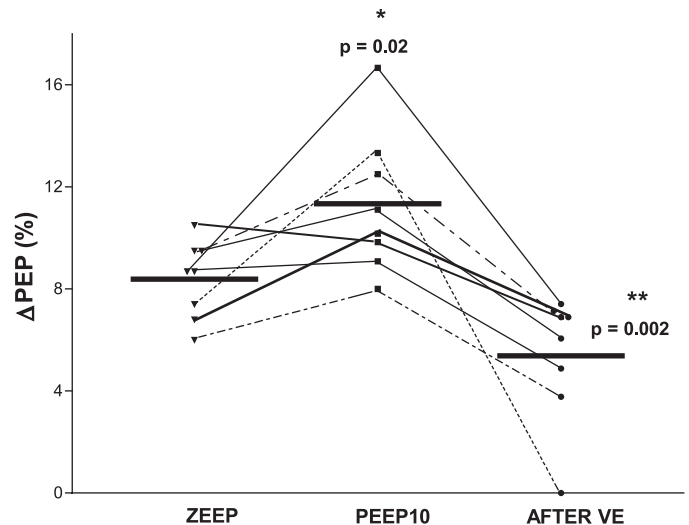


Fig. 3. ΔPEP (%) on zero end-expiratory pressure (ZEEP), on 10-cmH₂O PEEP (PEEP₁₀) [before volume expansion (VE)], and after VE. Thick solid trace, patient requiring norepinephrine infusion during VE. Mann-Whitney test was found significant. Thick horizontal lines = mean.

Respiratory change in PEP-predicting response to PEEP and fluid responsiveness. The respiratory change in PEP-predicting response to PEEP and the fluid responsiveness were measured in ZEEP and ΔPEP and correlate with the PEEP₁₀-induced change in cardiac index (in %) ($r^2 = 0.53, P = 0.001$). ΔPEP before volume expansion correlated with change in SVI after volume expansion ($P = 0.03$) (see Fig. 4).

DISCUSSION

The present study shows a good correlation between ΔPEP value before volume expansion and SVI increase after fluid challenge in mechanically ventilated cardiac surgery patients on PEEP. In addition, ΔPEP at ZEEP predicts hemodynamic response to PEEP₁₀. However, Δdown (the component of SPV) and ΔPP were better indexes to predict fluid responsiveness than ΔPEP.

In mechanically, deeply sedated, ventilated patients, positive pressure ventilation cyclically increases intrathoracic pressure and lung volume. Both reduce venous return, alter cardiac preload, and decrease stroke volume. Thus left ventricular stroke volume varies cyclically, being maximal during mechanical breath and minimal during expiration. During hypovolemia, the greatest mechanical breath-induced SVVs are observed (16). The respiratory change in stroke volume results in SPV and ΔPP. These two indexes have been shown to identify decreased preload hypotension and to distinguish between responders and nonresponders to fluid challenge in different patient populations (12, 20, 21, 32).

Because PEP depends on preload, afterload, and contractility (36), it is related to stroke volume. Indeed, in an animal study, Wallace et al. (35) demonstrated that increasing stroke volume shortens PEP. Several human studies have also found that decreased PEP after fluid challenge is associated with increase in stroke volume (10, 13, 18). Interestingly, Brundin et al. (9) demonstrated that intermittent positive pressure ventilation increased PEP by the reduction of venous return and thus stroke volume. In the present study, ΔPEP was used as an index of preload responsiveness, with the hypothesis that, as

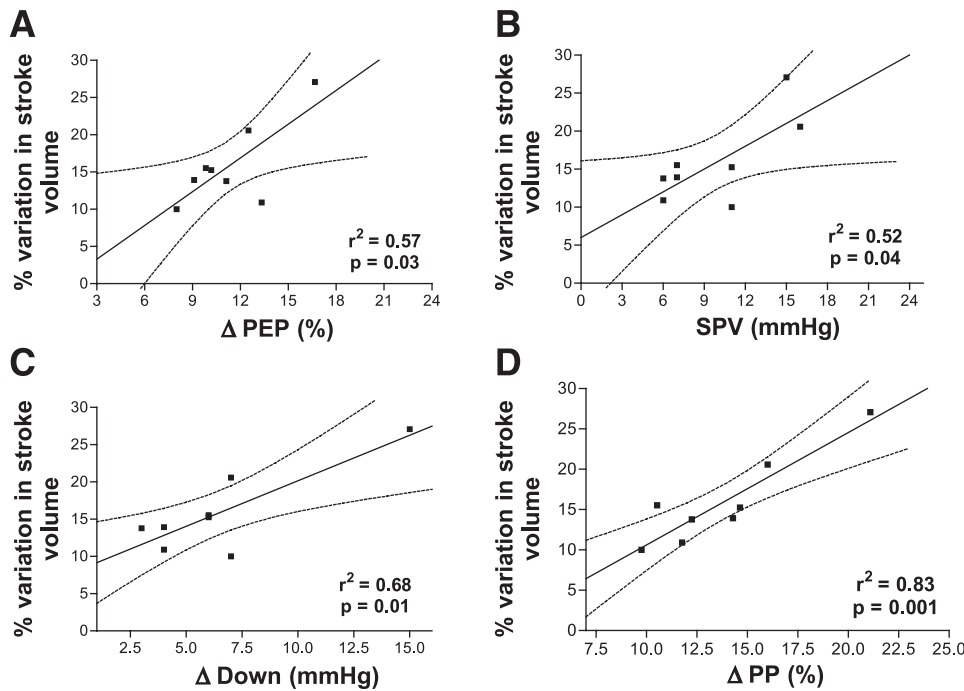


Fig. 4. Linear correlation analysis of the relationship between preload parameters measured before VE and change in stroke volume after VE. A: Δ PEP; B: SPV; C: Δ down; D: Δ PP. $P < 0.05$ was considered significant.

for SPV and Δ PP, Δ PEP is related to positive pressure breath induces change in ventricular stroke volume related to change in ventricular preload (17). Thus the recorded lower PEP value during the mechanical inspiratory phase compared with the higher PEP during expiratory phase is in accordance with the hypothesis that Δ PEP is related to the respiratory change in left ventricular stroke volume. Indeed, early after mechanical breath, capacitance pulmonary vessels discharge into the pulmonary veins (8). This would increase left ventricular preload at that phase of the cycle. Furthermore, an inspiratory increase of left ventricular stroke volume, thus determining the minimal value of PEP, is observed secondary to the rise in left ventricular preload, which reflects the three heartbeats that were increased earlier in right ventricular preload during expiration (22). Accordingly, Δ PEP was a good predictor of hemodynamic response to PEEP₁₀ (decrease in preload) and to fluid challenge (increase in preload).

The present study confirms that Pra and Ppao before volume expansion do not correlate with the volume expansion-induced change in SVI, as already demonstrated in different patient populations (20, 26, 32) and after cardiac surgery (15, 28). These results could be explained by the absence of correlation between cardiac filling pressures and cardiac volumes in patients after coronary artery bypass surgery, as demonstrated by Buhre et al. (11). However, even if Δ PEP were found to be a good predictor of hemodynamic response to fluid challenge, Δ down and Δ PP were better indexes to predict fluid responsiveness (Fig. 4). Nevertheless, Δ down data acquisitions necessitate an expiratory pause of at least 5 s, and, in the absence of automatic bedside measurements, Δ PP assessment is time consuming. In comparison, Δ PEP is easily assessed by using calipers of a central monitor, and its calculation is rapid. Moreover, in the future, Δ PEP could be measured automatically by using a personal computer (7) and/or assessed noninvasively at the bedside by the thoracic electrical bioimpedance technique (19).

As recently published (28), another message addressed by the present study is that dynamic indexes such as SPV, Δ PEP, and Δ PP could be used as predictors of fluid responsiveness after cardiac surgery, even if patients are equipped with a chest drain. Indeed, application of thoracic drainage seems to perturb minimally the physiological change in pleural pressure induced by positive pressure ventilation.

One limitation of the study is that PEP could also be minimally influenced by afterload variations induced by positive pressure ventilation. Indeed, increased pleural pressure (accompanying a positive pressure breath) may decrease left ventricular transmural pressure (afterload) and thus increase left ventricular stroke volume. In one-half of the patients, the cardiac index was not affected by PEEP. Hence, we can cautiously assume that these patients were on the flat portion of the Starling left ventricular function curve (30). In this situation, SPV, SVV, Δ PEP, and Δ PP may be due mainly to an augmentation of the stroke volume during the mechanical breath, which is related to decrease in afterload and expressed by the Δ up of the systolic pressure (31). However, this positive pressure effect is rarely observed in patients with normal cardiac function after cardiopulmonary bypass (34). Indeed, Van Trigt et al. (34) have demonstrated that, in patients after coronary artery bypass surgery, PEEP₁₀ or greater produces a significant fall in cardiac output, due to a decrease in preload, without a change in left ventricular contractility and afterload.

In conclusion, in patients after coronary artery bypass surgery, this study found Δ PEP to be a good predictor of hemodynamic response to PEEP and a reliable preload parameter for predicting an increase in cardiac output after volume infusion. In addition, our data confirm that Pra and Ppao are of little value in predicting the hemodynamic effects of volume expansion in cardiac surgical patients with preserved left ventricular systolic function.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful for the support provided by Dr. Christophe Abgeg in ΔPEP measurement (blinded investigator). This work was performed in the division of Surgical Intensive Care, University Hospitals of Geneva, Switzerland. The central monitor (Agilent Technologies M3150A) was lent by Agilent-Philipps (Switzerland) during the study period.

Preliminary data have been presented as an oral communication to the VIII World Congress of Intensive and Critical Care Medicine, October 2001, Sydney, and as a poster presentation to the 31th Congress of the Society of Critical Care Medicine, 26–30 January 2002, San Diego.

REFERENCES

- Baujard C, Ponchon P, and Elghozi JL. Effects of graded hemorrhage on short-term variability of blood pressure in conscious rats. *Fundam Clin Pharmacol* 10: 511–517, 1996.
- Bendjelid K, Merlani PG, Fournier G, Suter PM, and Romand JA. Estimation of the responsiveness to volume challenge by the measure of the preejection period in mechanically ventilated patients (Abstract). *Crit Care Med* 28: A155, 2000.
- Bendjelid K and Romand JA. Ventilatory changes in preejection period is correlated to cardiac output in patients following cardiac surgery (Abstract). *Intensive Care Med* 27: A126, 2001.
- Bendjelid K and Romand JA. Inspiratory to expiratory variation of preejection period during intermittent positive pressure ventilation predicts fluid responsiveness in critically ill patients (Abstract). *Intensive Care Med* 27: A51, 2001.
- Bendjelid K and Romand JA. Respiratory changes in preejection period (PEP) predicts hemodynamic response to PEEP (Abstract). *Crit Care Med* 29: A222, 2001.
- Bendjelid K and Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 29: 352–360, 2003.
- Bernardi L, Calciati A, Lumina C, Licci E, and Finardi G. Automatic on-line measurement of systolic time intervals using a personal computer. *J Cardiogr* 16: 133–139, 1986.
- Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, and Permutt S. Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 58: 954–963, 1985.
- Brundin T, Hedenstierna G, and McCarthy G. Effect of intermittent positive pressure ventilation on cardiac systolic time intervals. *Acta Anaesthesiol Scand* 20: 278–284, 1976.
- Buch J, Egeblad H, Hansen PB, Kjaergard H, Waldorff S, and Steiness E. Correlation between changes in systolic time intervals and left ventricular end-diastolic diameter after preload reduction. Non-invasive monitoring of pharmacological intervention. *Br Heart J* 44: 668–671, 1980.
- Buhre W, Weyland A, Schorn B, Scholz M, Kazmaier S, Hoeft A, and Sonntag H. Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 16: 11–17, 1999.
- Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, and Viars P. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 78: 46–53, 1994.
- Engel UR, Burckhardt D, and Kloppenburg P. Response of systolic time intervals to fluid challenge in uncomplicated acute myocardial infarction. *Bibl Cardiol* 00: 22–26, 1976.
- Fontes ML, Bellows W, Ngo L, and Mangano DT. Assessment of ventricular function in critically ill patients: limitations of pulmonary artery catheterization. Institutions of the McSPI Research Group. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13: 521–527, 1999.
- Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, and Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 13: 533–540, 1998.
- Gunn SR and Pinsky MR. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 7: 212–217, 2001.
- Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, and Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 68: 266–274, 1983.
- Matsuno Y, Morioka S, Murakami Y, Kobayashi S, and Moriyama K. Mechanism of prolongation of pre-ejection period in the hypertrophied left ventricle with normal systolic function in unanesthetized hypertensive dogs. *Clin Cardiol* 11: 702–706, 1988.
- Mattar JA, Shoemaker WC, Diament D, Lomar A, Lopes AC, De Freitas E, Stella FP, and Factore LA. Systolic and diastolic time intervals in the critically ill patient. *Crit Care Med* 19: 1382–1386, 1991.
- Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, and Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 134–138, 2000.
- Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, and Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 935–939, 1999.
- Michard F and Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 4: 282–289, 2000.
- Ornstein E, Eidelman LA, Drenger B, Elami A, and Pizov R. Systolic pressure variation predicts the response to acute blood loss. *J Clin Anesth* 10: 137–140, 1998.
- Perel A, Pizov R, and Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 67: 498–502, 1987.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, and Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2: 656–659, 1974.
- Reuse C, Vincent JL, and Pinsky MR. Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 98: 1450–1454, 1990.
- Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, and Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 88: 124–126, 2002.
- Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, and Goetz AE. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28: 392–398, 2002.
- Romand JA, Treggiari-Venzi MM, Bichel T, Suter PM, and Pinsky MR. Hemodynamic effects of synchronized high-frequency jet ventilation compared with low-frequency intermittent positive-pressure ventilation after myocardial revascularization. *Anesthesiology* 92: 24–30, 2000.
- Starling E. *The Linacre Lecture on the Law of the Heart Given at Cambridge*. London: Longmans, Green, 1918.
- Szold A, Pizov R, Segal E, and Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 15: 368–371, 1989.
- Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, and Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 89: 1313–1321, 1998.
- Teboul JL, Besbes M, Andrivet P, Axler O, Douguet D, Zelter M, Lemaire F, and Brun-Buisson C. A bedside index assessing the reliability of pulmonary occlusion pressure measurements during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *J Crit Care* 7: 22–29, 1992.
- Van Trigt P, Spray TL, Pasque MK, Peyton RB, Pellom GL, Christian CM, Fagraeus L, and Wechsler AS. The effect of PEEP on left ventricular diastolic dimensions and systolic performance following myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 33: 585–592, 1982.
- Wallace AG, Mitchell JH, Sheldon Skinner N, and Sarnoff SJ. Duration of the phases of left ventricular systole. *Circ Res* 12: 611–619, 1963.
- Weissler AM. Current concepts in cardiology. Systolic-time intervals. *N Engl J Med* 296: 321–324, 1977.
- Weissler AM, Harris WS, and Schoenfeld CD. Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am J Cardiol* 23: 577–583, 1969.

Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients

Marc Feissel, MD; Julio Badie, MD; Paolo G. Merlani, MD; Jean-Pierre Faller, MD; Karim Bendjelid, MD, MS.

Objectives: In septic patients with acute circulatory failure, reliable predictors of fluid responsiveness are needed at the bedside. We hypothesized that the respiratory change in pre-ejection period (Δ PEP) would allow the prediction of changes in cardiac index following volume administration in mechanically ventilated septic patients.

Design: Prospective clinical investigation.

Setting: A ten-bed hospital intensive care unit.

Patients: Patients admitted after septic shock equipped with an arterial catheter.

Interventions: Pre-ejection period (PEP)—defined as the time interval between the beginning of the R wave on the electrocardiogram and the upstroke of the radial arterial pressure curve (PEP_{KT}) or the pulse plethysmographic waveforms (PEP_{PLET})—and cardiac index (transthoracic echocardiography-Doppler) were determined before and after volume infusion of colloid ($8 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$). Δ PEP (%) was defined as the difference between expiratory and inspiratory PEP divided by the mean of expiratory and inspiratory values. Respiratory changes in pulse pressure (Δ PP) was also measured.

Measurements and Main Results: Twenty-two volume challenges were done in 20 deeply sedated patients. Δ PEP_{KT}, Δ PEP_{PLET}, and Δ PP (measured in all patients) before volume expansion were correlated with cardiac index change after fluid challenge ($r^2 = .73$, $r^2 = .67$, and $r^2 = .70$, respectively, $p < .0001$). Patients with a cardiac index increase induced by volume expansion $\geq 15\%$ and $< 15\%$ were classified as responders and nonresponders, respectively. Receiver operating characteristic curves showed that the threshold Δ PP value of 17% allowed discrimination between responder/nonresponder patients with a sensitivity of 85% and a specificity of 100%. For both Δ PEP_{KT} and Δ PEP_{PLET}, the best threshold value was 4% with a sensitivity-specificity of 92%–89% and 100%–67%, respectively.

Conclusions: The present study found Δ PEP_{KT} and Δ PEP_{PLET} to be as accurate as Δ PP in the prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated septic patients. (Crit Care Med 2005; 33[Suppl.]:E2534)

KEY WORDS: fluid resuscitation; heart-lung interactions; monitoring.

In septic shock, prompt correction of vascular volume deficits can improve survival (1, 2), whereas excessive volume expansion (VE) can be deleterious (3, 4). Moreover, a recent study demonstrated that increasing fluid overload is associated with decreased survival in a pediatric population with sepsis (5, 6).

Therefore, in septic patients with acute circulatory failure, reliable predictors of fluid responsiveness are needed at the bedside (7, 8). Baseline values of static variables (central venous pressure,

pulmonary artery occlusion pressure, and echocardiographic ventricular diastolic dimensions) have successively been found to be inaccurate predictors of volume responsiveness (9–11). In contrast, dynamic variables related to positive pressure ventilation (systolic pressure variation, respiratory changes in arterial pulse, and superior vena cava collapsibility) have been demonstrated as accurate predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated septic patients (9, 10, 12).

The pre-ejection period (PEP), the time from the onset of ventricular depolarization to the beginning of left ventricular ejection, is a systolic time interval that allows assessment of ventricular function (13). Currently, PEP can be obtained by simultaneous electrocardiogram (ECG) recording and arterial pressure waves tracing. Both of these are often monitored in critically ill patients (14). Recently we have demonstrated that in cardiac surgical patients, the respira-

tory change in pre-ejection period (Δ PEP) is a reliable dynamic index for the prediction of increase in cardiac output after volume infusion (15).

The aim of the present study was to test whether Δ PEP predicts hemodynamic changes in response to volume infusion in patients with septic shock. Δ PEP was compared with the respiratory changes in pulse pressure (Δ PP) (9). Moreover, Δ PEP was measured using both tracing of invasive arterial pressure waves (Δ PEP_{KT}) and non-invasive pulse plethysmographic waveforms (Δ PEP_{PLET}).

MATERIALS AND METHODS

The ethical committee waived the need for a written informed consent, considering the protocol (transthoracic echocardiography and arterial pressure monitoring) to be a part of routine clinical practice. Only patients with septic shock as defined by the International Sepsis Definitions Conference (16), equipped with systemic arterial catheters and potentially needing a volume challenge, were pro-

From the Intensive Care Unit, Centre Hospitalier, Belfort, France (MF, JB, J-PF); and the Surgical Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology, Pharmacology and Surgical Intensive Care, Geneva University Hospitals, Switzerland (PGM, KB).

The authors declare no conflict of interest.

This article has an online data supplement.

Copyright © 2005 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/01.CCM.0000186415.43713.2F

spectively screened. Exclusion criteria (for eligibility for the study) were the presence of moderate to severe valve disease, contraindication to a fluid challenge (hypoxemia, high pulmonary artery occlusion pressure), lack of deep sedation (presence of voluntary effort), absence of sinus rhythm, and hemodynamic instability (defined as variation in mean arterial pressure and cardiac output of >10% over the 15-min period before starting the protocol).

Patient Management. Sedation and analgesia were provided by continuous infusion of midazolam and remifentanyl titrated for a Ramsay score of 6 (17). Some patients were therapeutically paralyzed (cisatracurium) if the attending physician deemed this appropriate. All patients were ventilated with positive pressure ventilation (tidal volume, 8–10 mL·kg⁻¹ of body weight). The respiratory rate was set to obtain a Paco₂ between 35 and 45 mm Hg. The inspired fraction of oxygen was adjusted to obtain an arterial oxygen saturation >92%. Inspiratory to expiratory ratio was approximately 1:2 in all patients.

Hemodynamic Monitoring. All pressure transducers were referenced to mid-chest. All patients were monitored using a pulse oximetry sensor with plethysmography (SpO₂/Pleth, M3150A technology, Philips Medical Systems, Andover, MA) attached to the patient's finger (phalanx) with a clip.

Cardiac Output Measurements. All patients had an echocardiography-color-Doppler investigation shortly before and after volume infusion. Complete two-dimensional echocardiograms and color-Doppler ultrasound examinations were performed using a commercially available echocardiographic system (Sonos 4500, Philips Medical Systems) in a semirecumbent position with head at 45°. All tracings were recorded by one investigator, and each value represented the average of five tracings. Echocardiography-Doppler traces were analyzed off-line. The cardiac output was measured at the level of the aortic annulus. Aortic annulus diameter (D_{Ao}) was measured at mid-systole (T wave on ECG) and during the expiratory phase of the respiratory cycle, from a zoomed two-dimensional image in the parasternal long axis view. From an apical five-chamber view, aortic flow (at the annulus level) was recorded using pulsed Doppler. Velocity time integral was measured for aortic flow (VTIAo) at the end of the expiratory period. With the use of these measurements, stroke volume could be calculated using the following formula: $(D_{Ao})^2 \times 3.14 \times VTIAo/4$. To obtain cardiac output, stroke volume was multiplied by heart rate. Stroke volume and cardiac output were divided by the body surface area to obtain the stroke volume index and cardiac index.

Respiratory Change in Pre-Ejection Period. PEP was defined as the time interval between the beginning of the R wave on the ECG and the upstroke of the invasive radial

arterial pressure curve (PEP_{Kt}). PEP was also defined as the time interval between the beginning of the R wave on the ECG and the upstroke of the pulse plethysmographic curve (PEP_{plet}) (online data supplement figure). Arterial blood pressure-time, pulse plethysmography-time, ECG-time, and airway pressure-time curves were digitized at 500 Hz and sampled using an analogic/numeric system (Biopac Systems, Goleta, CA). Recording was assessed using an MP100sw Starter system for PC/Windows (AcqKnowledge software, Biopac Systems, Santa Barbara, CA). The data acquired online were stored on a laptop computer for subsequent analysis. PEP_{Kt} and Δ PEP_{plet} values in percentages were defined as the difference between expiratory PEP (PEP_E) and inspiratory PEP (PEP_I) measured over one respiratory cycle divided by the mean of expiratory and inspiratory values (15). PEP_E and PEP_I were done respectively at the minimal and the maximal wave value on the arterial pressure and pulse plethysmography traces over one respiratory cycle. Each PEP value recorded was a mean of three measurements. These measurements were repeated over three different respiratory cycles (total of nine measurements). Variation of samples allowed measurements on the most obvious curve illustrations and values were averaged. Δ PEP (%) was calculated as $100 \times (PEP_E - PEP_I) / [(PEP_E + PEP_I)/2]$ (15). The interobserver variability in measuring Δ PEP was determined in a blinded fashion, with a second observer (MF, JB). All measurements were made before analysis of pulse pressure variations (Δ PP) in order not to be influenced by the results.

Respiratory Change in Pulse Pressure. The variation of the arterial blood pressure curve, obtained from the radial artery catheter, was recorded. The analysis of pressure waveforms was performed off-line on the laptop (AcqKnowledge software, Biopac Systems). Pulse pressure was measured with a pressure scale adjusted to systemic systolic pressure value. Respiratory change in pulse pressure (Δ PP in %) was calculated as previously described (18).

Study Protocol. All studies were performed in patients in a semirecumbent position with head at 45° position. If patients were receiving vasoactive drugs, the rate of administration was not changed. Measurements were performed in duplicate, first before VE and then 30 mins after VE using 8 mL·kg⁻¹ 6% hydroxyethylstarch (Hesteril; Fresenius Kabi, Sèvres, France). Ventilatory settings and dosages of inotropic drugs were held constant during the study protocol.

Statistical Analysis. For the statistical analysis, Stata Statistical Software, release 8.0 (Stata Corporation, College Station, TX) was used. Data were compared using Student's *t*-test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Ordinal data or nonnormally distributed continuous data were compared by the Mann-Whitney U test or the nonparametric Wilcoxon's rank sum test

for paired observations. Correlations were determined using the Spearman rank analysis.

Patients were divided into two groups according to the percentage increase in cardiac index (CI) in response to VE. In accord with previous work by Stetz et al. (19), we assumed that a 15% change in CI was needed for clinical significance. Patients with a CI increase induced by VE $\geq 15\%$ and $< 15\%$ were classified as responders and nonresponders, respectively. We compared hemodynamic variables before and after VE in responder and nonresponder patients. Receiver operating characteristic curves for responders/nonresponders were generated for Δ PP, Δ PEP_{Kt}, and Δ PEP_{plet}, varying the discriminating threshold of each variable. The areas under the receiver operating characteristic curves (\pm SE) were calculated for each variable and compared (20).

The sample size was planned by design to detect a significant difference in the Δ PP value (in %) between responders and nonresponders equivalent to a previous study (i.e., $15\% \pm 5\%$ vs. $6\% \pm 3\%$) (9) with the level of significance fixed at $\alpha = .05$ and a power of 90%. The calculation resulted in at least five patients in each group. As in this previous study about only 40% of patients increased their CI $> 15\%$ (9), and to be sure of having at least five responders and five nonresponders in the present study, we decided to include 20 patients, as was practically done in another similar study by our group (10).

Results are expressed as mean \pm SD, if not specified otherwise. All tests were two tailed, and $p < .05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Twenty patients, all of whom tolerated the experimental protocol, were included in the final analysis. Demographic characteristics are presented in Table 1. Catecholamine infusions were required in all patients (dobutamine $n = 11$, and/or norepinephrine $n = 14$, and/or dopamine $n = 6$). In all patients, systolic arterial pressures were higher during the inspiratory period than during the expiratory period. Hemodynamic variables before and after volume infusion are shown in Table 2. Volume infusion produced an increase in cardiac index from 2.3 ± 0.9 to 2.8 ± 1 L·min⁻¹·m⁻² ($p < .0001$). Thirteen patients were classified as responders (cardiac index increase $\geq 15\%$) and nine patients as nonresponders. Intraobserver and interobserver variabilities, determined by repeating measurements in ten randomized patients, were expressed as the mean percent error (i.e., the difference between two observations, divided by the mean of the two observed values).

Table 1. Patient characteristics

Patient No.	Cause of Sepsis	Age, yrs	Gender, Male/Female	BS, m ²	Outcome
1	Pneumonia	69	F	1.95	D
2	Pneumonia	38	M	1.8	S
3	Pneumonia	77	F	1.75	S
4	Pneumonia	66	M	1.95	S
5	Aspiration pneumonia	58	M	1.9	D
6	Pneumonia	50	F	1.7	S
7	Pneumonia	21	M	1.9	S
8	Septicemia of unknown origin	73	M	1.75	D
9	Peritonitis	66	F	1.7	S
10	Peritonitis	76	M	1.7	D
11	Peritonitis	70	M	2.1	S
12	Peritonitis	86	F	1.7	D
13	Pneumonia	80	M	1.7	S
14	Pneumonia	64	M	1.5	S
15	Aspiration pneumonia	69	M	1.5	S
16	Peritonitis	37	M	1.95	S
17	Aspiration pneumonia	38	M	1.9	S
18	Mediastinitis	63	M	1.95	D
19	Peritonitis	67	F	1.45	S
20	Aspiration pneumonia	75	M	1.85	D
	Mean ± SD	62 ± 17		1.8 ± 0.2	
	Ratio		6/14		7/13

BS, body surface; D, died; S, survived.

Table 2. Effects of volume infusion on patients' hemodynamic variables

	Before VE	After VE	<i>p</i>
HR, beats · min ⁻¹	114 ± 27	105 ± 24	<i>a</i>
MAP, mm Hg	69 ± 17	85 ± 20	<i>b</i>
ΔPEP _{KT} , %	6 ± 4	3 ± 2	<i>a</i>
ΔPEP _{PLET} , %	6 ± 3	3 ± 2	<i>a</i>
ΔPP, %	19 ± 13	5 ± 4	<i>a</i>
CI, L/min/m ²	2.3 ± 0.9	2.8 ± 1	<i>a</i>

VE, volume expansion; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; ΔPEP_{KT}, respiratory change in pre-ejection period (with catheter); ΔPEP_{PLET}, respiratory change in pre-ejection period (with plethysmography); ΔPP, respiratory variation in pulse pressure; CI, cardiac index.

^a*p* < .001, ^b*p* < .01, before VE/after VE (Wilcoxon's rank sum test for paired observations).

For measurements of PEP_{PLET} (milliseconds) and PEP_{KT} (milliseconds), the values were 7 ± 3% and 5 ± 3% by the same observer and 8 ± 4% and 6 ± 4% between the two different observers (MF, JB), respectively. For measurements of cardiac output (L·min⁻¹), measured using Doppler, the value was 7 ± 4% by the same observer and 9 ± 5% between the two different observers (MF, JB).

ΔPEP_{KT}, ΔPEP_{PLET}, and ΔPP before volume expansion correlated with changes in CI after volume expansion (*p* < .01, Fig. 1). The decreases in ΔPEP_{KT}, ΔPEP_{PLET}, and ΔPP were significantly correlated with the fluid infusion-induced increase in cardiac index (*r*² = .64, *r*² = .53, *r*² = .69, respectively; *p* < .01), in such a way that the bigger the decrease in the index was, the more significant was the increase in CI. Before volume expansion,

ΔPEP_{KT}, ΔPEP_{PLET}, and ΔPP were all higher in responders than in nonresponders (*p* < .01, Fig. 2).

The areas under the receiver operating characteristic curves (±SE) were as follows: 0.96 ± 0.03 for ΔPP, 0.97 ± 0.03 for ΔPEP_{KT}, and 0.94 ± 0.05 for ΔPEP_{PLET} (Fig. 3). The area for ΔPP was not significantly different from the area for ΔPEP_{KT} (*p* = .82) or ΔPEP_{PLET} (*p* = .69). The threshold ΔPP value of 17% allowed discrimination between responder and nonresponder patients with a sensitivity of 85% (95% confidence interval, 55–98%) and a specificity of 100% (95% confidence interval, 66–100%). If the threshold reported in previous studies (13%) was used (9), the sensitivity was 92% (95% confidence interval, 64–100%) and the specificity 78% (95% confidence interval, 40–97%). For both ΔPEP_{KT} and

ΔPEP_{PLET}, the best threshold value was 4% with a sensitivity and a specificity of 92% (95% confidence interval, 64–100%) and 89% (95% confidence interval, 51–100%) for ΔPEP_{KT}, and 100% (95% confidence interval, 75–100%) and 67% (95% confidence interval, 30–93%) for ΔPEP_{PLET}.

DISCUSSION

The present study shows a good correlation between ΔPEP value before VE and CI increase after fluid challenge in mechanically ventilated septic patients. Furthermore, with a threshold value of 4%, ΔPEP_{KT} and ΔPEP_{PLET} were shown to predict fluid responsiveness with a sensitivity-specificity of 92%–89% and 100%–82%, respectively. In consequence, we found ΔPEP to be as accurate as ΔPP in monitoring the response to volume infusion in septic patients.

Many studies have shown that static pressure measurements and echocardiographically measured ventricular areas are poor predictors of fluid responsiveness in septic patients (9–11). In contrast, dynamic monitoring consisting of assessment of fluid responsiveness using respiratory changes in systolic arterial pressure, pulse pressure, aortic blood velocity, and vena cava diameter has been found to be accurate in septic patients (9–12, 21, 22).

The pathophysiologic concept of dynamic variables is very robust (23, 24). Indeed, in mechanically, deeply sedated, ventilated patients, positive pressure ventilation cyclically increases intrathoracic pressure and lung volume. Both reduce venous return, alter cardiac preload, and decrease stroke volume. Thus, left ventricular stroke volume varies cyclically, being maximal during mechanical inspiration and minimal during expiration. The greatest mechanical breath-induced stroke volume variations are observed in the context of hypovolemia (25). These respiratory changes in stroke volume result in systolic pressure variation (21), ΔPP (9), ΔPEP (15), and vena cava diameter modifications (11, 12, 22). Every one of these indicators has been shown to identify decreased preload hypotension and to distinguish between responders and nonresponders to fluid challenge in different patient populations.

In a recent clinical commentary, based on previous studies (26, 27), Magder (28)

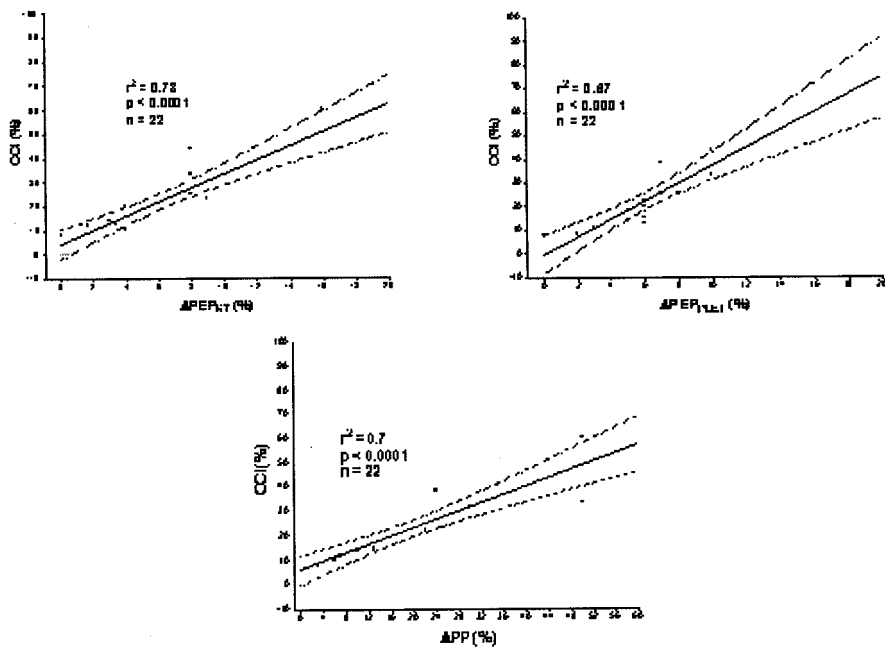


Figure 1. Linear correlation analysis of the relationship between dynamic preload variables measured before volume expansion and changes in cardiac index (CCI) following volume expansion. $p < .05$ was considered significant. ΔPEP_{KTd} , respiratory change in pre-ejection period (with catheter); ΔPEP_{PLETh} , respiratory change in pre-ejection period (with plethysmography); ΔPP , respiratory variation in pulse pressure.

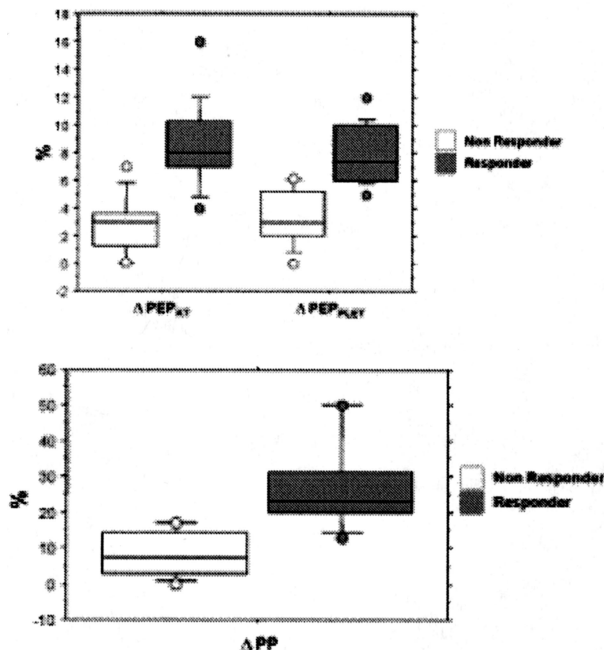
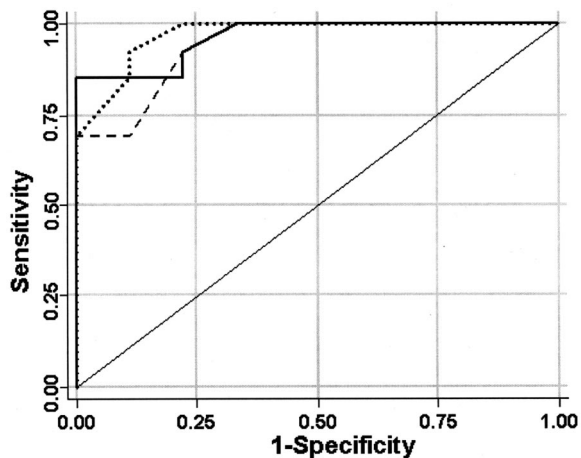


Figure 2. Distribution of all the individual results ($n = 22$) of the respiratory change in pre-ejection period (with catheter) (ΔPEP_{KTd}) and respiratory change in pre-ejection period (with plethysmography) (ΔPEP_{PLETh} upper panel) and respiratory variation in pulse pressure (ΔPP , lower panel) in percentages. Gray boxes, responders (cardiac index increase $\geq 5\%$ after volume challenge). White boxes, nonresponders. Box plots, the middle horizontal bars represent median values, the squares represent the 25th and 75th percentiles, and the lower and upper bars represent the 10th and 90th percentiles. The upper and lower circles represent the minimum and maximal values.

questioned the usefulness of dynamic variables in quantitatively predicting the fluid responsiveness. The present work in septic mechanically ventilated patients does not support the theoretical analysis of Magder (28) and is in line with the work of Vieillard-Baron et al. (12), where 66 critically ill septic patients were studied. In this last study, respiratory changes in the superior vena cava diameter were found to be as accurate as ΔPP for predicting fluid responsiveness (12). This work, which studied a right ventricular dynamic echocardiographic variable, confirmed a concept that had already been observed by another team (29).

The pressure curves in the aorta and at peripheral sites are of a similar composition. After the opening of the aortic valve, the increase in pressure represents the beginning of ventricular ejection. Thus, the time from the onset of the ventricular depolarization (R on the ECG) to the beginning of left ventricular ejection may be assessed with radial arterial pressure (15) and/or noninvasively with plethysmography (30). Since Starling's (31) work, it has been well known that increasing the initial length of the muscle fiber by increasing the heart volume enhances the cardiac contractility and output. His predecessor Frank (32) established another important principle: the greater the initial heart volume, the more rapid the rate of increase and the larger the peak pressure reached. Frank (32) was, therefore, able to show that an increasing heart volume stimulated the ventricle to contract more rapidly. Thus, physiologically, it seems coherent that this time should be increased when the left ventricle preload is decreased and vice versa.

In a recent study, Bendjelid et al. (15) demonstrated that ΔPEP was a useful index of preload responsiveness in cardiac surgical patients. However, in that study, this variable was not as accurate as ΔPP (15). In the present study the measured ΔPEP value using the invasive radial arterial pressure or the digital plethysmography wave was found to be as accurate as ΔPP for predicting fluid responsiveness. The difference between these studies could be related to the general patient population and/or the number of patients studied. However, it is possible that the methodology used to measure PEP (Biopac Systems) in the present study might be responsible for the better results for ΔPEP . Indeed, in the first study, the resolution (the shortest time that can



—	Reference:	ROC area: 0.5000
—	ΔPP :	ROC area: 0.9615
.....	ΔPEP_{KT} :	ROC area: 0.9701
- - -	ΔPEP_{PLET} :	ROC area: 0.9402

Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curves comparing the ability of respiratory variation in pulse pressure (ΔPP), pre-ejection period (with catheter) (ΔPEP_{KT}), and respiratory change in pre-ejection period (with plethysmography) (ΔPEP_{PLET} , upper panel) to discriminate responders (cardiac index increase $\geq 15\%$) and nonresponders to volume expansion. The areas under the ROC curve were not significantly different ($p =$ not significant).

be measured) of the time measurements was of 10 msec (sample of 100 Hz) (15). In the present study, the data acquired online from the arterial blood pressure-time, pulse plethysmography-time, ECG-time, and airway pressure-time curves were sampled at 500 Hz, defining a resolution of 2 msec.

In the present study, the threshold ΔPP value of 17% allowed better discrimination between responders and nonresponders. When we used the threshold value of 13% reported for ΔPP in previous studies (9), sensitivity increased (92%) but specificity decreased (78%). Therefore, the present study demonstrates the lack of a universally powerful threshold for ΔPP in mechanically ventilated septic patients. Indeed, one of the major drawbacks of this marker is that the ΔPP value is dependent on the capacitance of the pulmonary vessels (23, 27, 33) and the compliance and resistance of the arterial vessels (34). We may expect these three variables to be of different values in a septic vasoplegic patient than in another patient receiving catecholamine infusions.

In septic patients, this increased vascular capacitance may also affect the predictive value of a marker of fluid responsiveness. Indeed, the increase in

ventricular preload following volume infusion depends on the partitioning of the fluid into different cardiovascular compartments organized in series (35, 36). In this regard, volume infusion may increase intravascular blood volume (or interstitial volume) but not necessarily cardiac preload, making a patient (who would otherwise have been a responder to fluid challenge) a nonresponder because preload does not increase. In the present study, we have also correlated changes in ΔPEP following volume infusion with changes in cardiac index related to fluid expansion. We found a close correlation between the two variables.

In the emergency room, for practical reasons, reliable fluid responsiveness predictors are needed to monitor and facilitate treatment of hemodynamically unstable patients. However, clinical variables alone have repeatedly been proven to be unreliable in the assessment of cardiopulmonary status of these patients. Furthermore, most fluid responsiveness indexes are useless before the insertion of central venous and/or arterial catheters. In this setting, the noninvasive ΔPEP_{PLET} index obtained using pulse plethysmography is feasible and safe and results in a significant time gain in the

The present study confirms that the respiratory change in pre-ejection period is of great value in predicting the hemodynamic effects of volume infusion in deeply sedated, mechanically ventilated, septic patients.

accurate assessment of hemodynamic status of emergency room patients.

Some limitations of this work should be acknowledged. First, the analysis of these dynamic markers is useless in spontaneously breathing intubated patients (8), a mechanical ventilation mode often used in the intensive care unit. Regular cardiac rhythm is also an obligatory condition to allow their use (8). Second, as outlined by Magder (28), dynamic variables predict fluid responsiveness under specific conditions; Just because a patient may be predicted to increase cardiac output in response to VE does not mean that he or she needs fluid therapy in absence of shock (37). Third, the signal quality of pulse oximetry can be reduced and measurement precisions may be affected. However, in patients affected by an early state of septic shock, this phenomenon is rarely seen, as a pathologic vasodilation occurs (37). Furthermore, we may expect that in the future, ΔPEP will be measured automatically (38). Finally, as highlighted in a preceding paragraph, these variables can provide a qualitative guide to fluid responsiveness, but quantitative recommendations are not generalizable and may be misleading.

CONCLUSIONS

The present study confirms that ΔPEP is of great value in predicting the hemodynamic effects of volume infusion in deeply sedated, mechanically ventilated, septic patients. Moreover, the noninvasive approach using pulse oximetry (ΔPEP_{PLET}) is as accurate as ΔPP to predict fluid responsiveness. In particular, when one looks at data on early goal-directed therapy (1), one sees

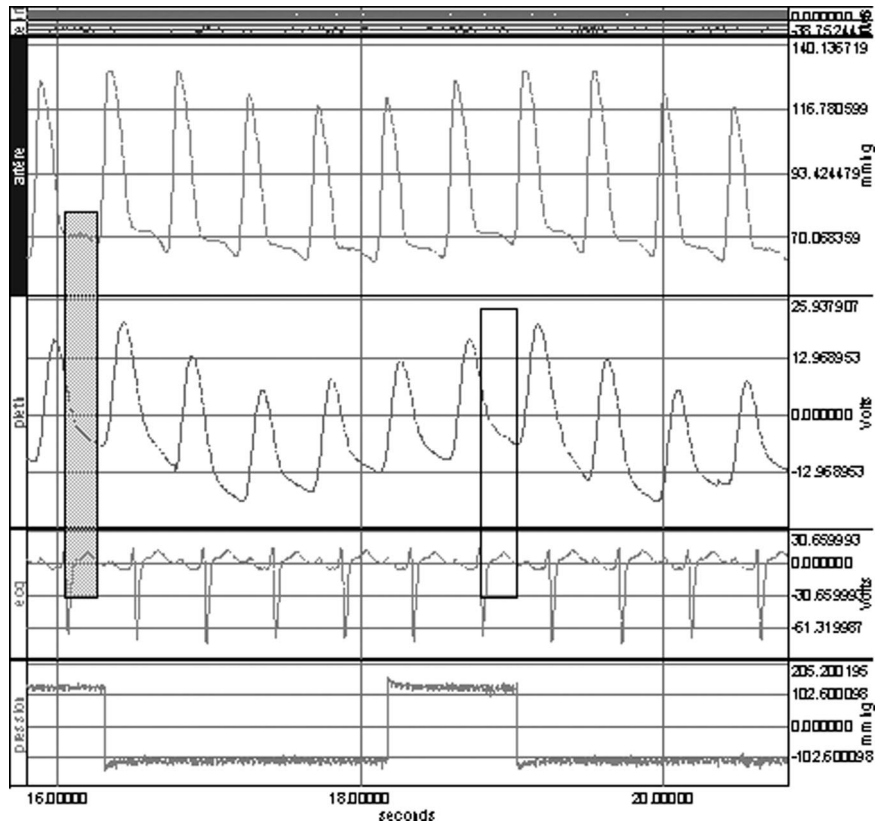
that $\Delta\text{PEP}_{\text{PLET}}$ could be a useful means of guiding the initial phase of volume therapy in septic mechanically ventilated patients before the insertion of an arterial catheter.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful for the translation support provided by Dr. Alice Wood.

REFERENCES

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
2. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice variables for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
3. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al: Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003; 138:637–642
4. Boussat S, Jacques T, Levy B, et al: Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002; 28:712–718
5. Bunchman TE: Fluid overload in multiple organ dysfunction syndrome: A prediction of survival. *Crit Care Med* 2004; 32:1805–1806
6. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771–1776
7. Michard F, Teboul JL: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000–2008
8. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
9. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134–138
10. Feissel M, Michard F, Mangin I, et al: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; 119: 867–873
11. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, et al: Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1740–1746
12. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, et al: Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1734–1739
13. Weissler AM: Current concepts in cardiology. Systolic-time intervals. *N Engl J Med* 1977; 296:321–324
14. Bendjelid K, Romand JA: Respiratory changes in pre-ejection period (PEP) predicts hemodynamic response to PEEP. *Crit Care Med* 2001; 29:222
15. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA: The respiratory change in pre-ejection period: A new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* 2004; 96:337–342
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
17. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al: Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2:656–659
18. Michard F, Chemla D, Richard C, et al: Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:935–939
19. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, et al: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1001–1004
20. Hanley JA: Receiver operating characteristic (ROC) methodology: The state of the art. *Crit Rev Diagn Imaging* 1989; 29:307–335
21. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313–1321
22. Feissel M, Michard F, Faller JP, et al: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30:1834–1837
23. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, et al: Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:671–676
24. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al: Hemodynamic instability in sepsis: Bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1270–1276
25. Gunn SR, Pinsky MR: Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:212–217
26. Scharf SM, Caldini P, Ingram RH Jr: Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. *Am J Physiol* 1977; 232:H35–H43
27. Denault AY, Gasior TA, Gorcsan J III, et al: Determinants of aortic pressure variation during positive-pressure ventilation in man. *Chest* 1999; 116:176–186
28. Magder S: Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:151–155
29. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, et al: Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 2000; 88:926–932
30. Stengele E, Winkler F, Trenk D, et al: Digital pulse plethysmography as a non-invasive method for predicting drug-induced changes in left ventricular preload. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50:279–282
31. Starling E: The Linacre Lecture on the Law of the Heart Given at Cambridge, 1915. London, Longmans, Green, 1918
32. Frank O: Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895; 32:370–447. Translated in *Am Heart J* 1958; 1958:1282–1317, 1467–1478
33. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, et al: Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985; 58:954–963
34. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A: Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg* 1988; 67:170–174
35. Magder S, Georgiadis G, Cheong T: Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care* 1992; 7:76–85
36. Michard F, Reuter DA: Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med* 2003; 29:1396
37. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al: Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S455–S465
38. Bernardi L, Calciati A, Lumina C, et al: Automatic on-line measurement of systolic time intervals using a personal computer. *J Cardiogr* 1986; 16:133–139



Preenjection Period Variations Predict the Fluid Responsiveness in Septic Ventilated Patients. Online Data Supplement (AcqKnowledge software, Biopac Systems, Santa Barbara, CA). Patient 8: *Gray areas*, measurement of respiratory change in pre-ejection period; *white areas*, measurement of respiratory change in pre-ejection period.

VII LIMITES DES INDICES DYNAMIQUES

Une des **questions** à laquelle nous avons tenté de répondre dans l'actuelle **thèse** est : les indices dynamiques prédisent-ils parfaitement en toute circonstance, la RRV chez des sujets ventilés mécaniquement par pression positive, profondément sédaté et en rythme cardiaque régulier? Dans cette **troisième partie**, nous présentons **nos travaux en laboratoire** ou nous avons tenté sur des modèles animaux d'évaluer la pertinence des indices dynamiques comme les variations respiratoires de Δ PAS, Δ PP et Δ VCI pour prédire la RRV dans des situations physiopathologiques particulières au cours d'un choc hémorragique chez **le porc**. Dans un premier temps, nous présenterons un travail réalisé au laboratoire de la division d'investigation anesthésiologique (DIA) de la faculté de médecine de Genève (Pr Denis Morel) sur l'influence du V_T et de la fréquence respiratoire (FR) sur le Δ PP et Δ PAS. Dans un deuxième temps, nous présenterons des données récentes concernant des travaux échocardiographiques et hémodynamiques sur les effets de l'HIA sur les Δ PAS, Δ PP et Δ VCI réalisé au laboratoire INSERM ERI 22 rattaché à l'université Claude Bernard Lyon 1.

A. Influence du V_T et FR sur le Δ PAS et le Δ PP chez le porc en SDRA. Etude animale.

Les déterminants de la Δ PAS lors d'une ventilation par pression positive résident dans le status volumique et l'amplitude du V_T utilisé [236, 237]. En effet, plusieurs études ont démontré qu'un V_T au dessous de 8 ml/kg pouvait abolir Δ PAS et Δ PP, présent normalement lors d'une hypovolémie [236-238, 318]. De Backer et al, ont démontré dans une investigation portant sur 60 patients placés en ventilation mécanique que Δ PP était un bon indice prédictif de la RRV seulement si le V_T utilisé était situé au dessus de 8 ml/kg [236]. Cette situation rend le concept d'indices dynamiques difficilement utilisables chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë et ventilés par une pression positive avec un V_T de 6-8 ml/kg.

Néanmoins, chez des patients porteurs de cette dernière affection, l'instauration d'une ventilation mécanique à faible V_T pour limiter la pression plateau, impose au clinicien de ventiler les poumons avec une FR plus élevée, afin de ne pas limiter la ventilation-minute. De ce fait, la faible utilité des indices dynamiques comme indicateurs de RV dans cette situation

peut s'expliquer aussi par le fait, que dans cette dernière situation, un cycle inspiratoire assiste moins de battement cardiaques (rapport : fréquence cardiaque/FR).

Nous avons donc réalisé une étude animale pour explorer la question : le VT est-il un déterminant majeur de l'oscillation et de l'amplitude de ces indices ? Et la FR a-t-elle un impact sur ce phénomène ?

Il s'agit d'une étude chez le porc (25-30 kg) profondément sédaté, curarisé (isoflurane 1.5 à 2%, fentanyl $20\delta.kg^{-1}.h^{-1}$, Pancuronium $0.4 mg.kg^{-1}.h^{-1}$) et ventilé en pression positive (FiO_2 40%) pendant une normovolémie suivie d'une exsanguination de 40 % du volume sanguin circulant, puis, finalement, d'une retransfusion du sang prélevé. Les animaux étaient ventilés avec un VT de 10 ml/kg et une FR de 15/min. Les paramètres hémodynamiques (débit cardiaque et SVO_2 en continu) ont été mesurés au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire (CComboV, 7.5F, Edwards LifesciencesTM, Irvine, Ca), et un cathéter artériel carotidien. Les pressions pleurale et gastrique étaient mesurées avec un ballonnet œsophago-gastrique. Un cathéter artériel fémoral a permis l'exsanguination de l'animal et une voie jugulaire interne la retransfusion. Les capteurs de pressions utilisés (Honeywell, Zurich, Suisse) ont été positionnés au niveau de l'oreillette gauche. Le VT et le débit aérien étaient mesurés au moyen d'un pneumotachograph (Gould Godart, model 17212) connecté à un capteur de débit chauffé se trouvant au niveau du tube endotrachéal et permettant la mesure continue à chaque VT administré de compliance thoraco pulmonaire et des résistances aériennes à l'expiration. L'ensemble des acquisitions a été enregistré avec une digitalisation variant de 1000 Hz au moyen du système d'interface transformant des signaux analogiques (Biopac[®], Santa Barbara, Ca, USA). L'utilisation du logiciel Aknowledge[®] a permis le traitement des données sur un portable et les mesures et intégrales ont été réalisées « off line ». Nous avons à chaque fois réalisé une échographie cardiaque transthoracique afin d'éliminer la survenue d'une variation de la contractilité cardiaque pendant le choc hémorragique ou la retransfusion [319-321].

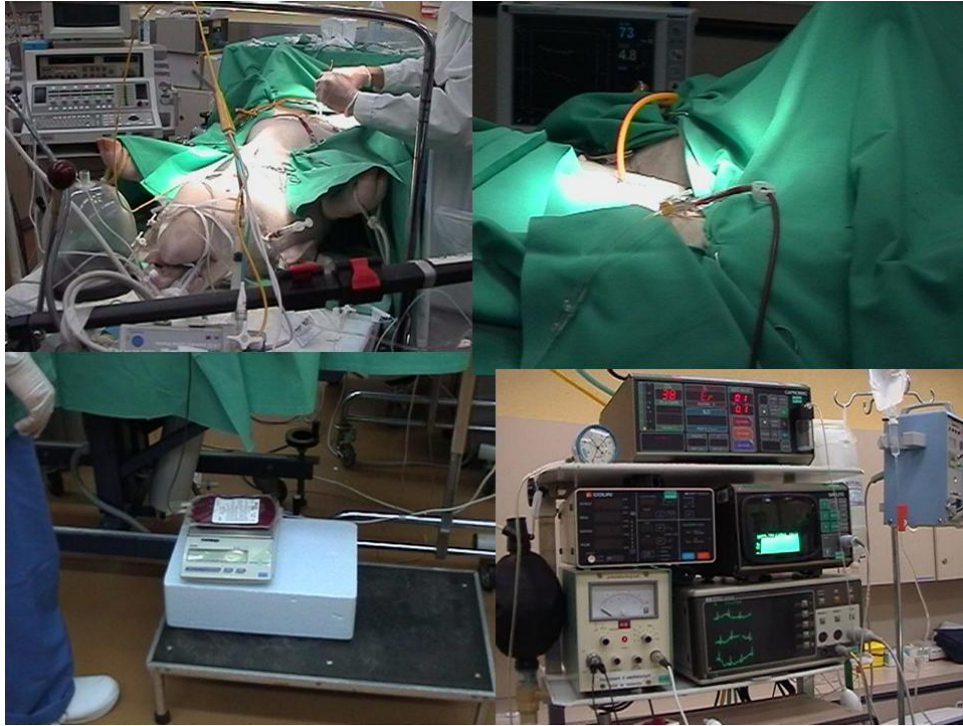


Figure 31: Figure objectivant des photos de l'expérimentation.

16 porcs ont été divisés en 2 groupes, un groupe CTRL de 8 animaux avec des poumons sains et un groupe SDRA (n=8) où les porcs ont subi un lavage bronchoalvéolaire au NaCl 0.9%. Avant le lavage, les animaux étaient ventilés avec une FiO₂ de 1.0 et la déplétion en surfactant était réalisée par des lavages alvéolaires répétés où 1000 ml de NaCl à 37°C étaient instillés dans la trachée [322]. La procédure a été répétée en moyenne 3.1 ± 0.3 fois en 12.6 ± 3.5 minutes de périodes d'intervalles jusqu'à obtention des critères de SDRA PaO₂/FiO₂ <200 mmHg. Pour ce groupe SDRA, les animaux étaient ventilés avec une FiO₂ de 1.0 pendant toute l'expérimentation.

Protocole :

40% du volume sanguin total (7 ml.kg^{-1}) était soustrait pendant le choc hémorragique en 5-10 min par l'artère fémorale (**Figure 31**). Le sang était conservé dans des poches contenant du citrate-phosphate-dextrose (Baxter AG, Volketswil, Suisse) et maintenu à température de 38° C avec agitation jusqu'à retransfusion. Le temps entre Hémorragie et retransfusion était en moyenne de 49 ± 11 min. Les animaux ont été ventilés à chaque étape du protocole comme indiqué : (1) 10 ml/kg de V_T, avec une FR de 15/min, (2) 6 ml/kg de V_T et une FR de 25/min et (3) 6 ml/kg de V_T avec une FR de 15/min (**Figure 32**). **Le rapport I/E était inchangé pendant les modifications de modes ventilatoires (1/3) mais le temps inspiratoire**

diminuait du fait de l'accélération de la FR. A chaque phase était réalisé un enregistrement hémodynamique, et des prélèvements sanguins pour mesure Hb, Ht et gazométrie artérielle et veineuse mêlée (ABL-505 analyser, Radiometer, Copenhagen, Denmark).

Analyse statistique :

Les données sont exprimées en moyenne \pm SEM (standard error of the mean) et représentent la mesure, moyenne en continue sur 30 secondes, des paramètres hémodynamique au différents temps de mesure. Une analyse de variance pour mesures répétées a été utilisée pour analyser les effets combinés des multiples interventions (hémorragie, modes de ventilations) pour comparer les deux groupes d'animaux. Cette analyse a été complétée par un test de Newman-Keuls pour comparaisons multiples en « post-hoc analysis » lorsque l'ANOVA résultait en un p significatif < 0.05 (rejet de l'hypothèse nulle). Le logiciel utilisé pour le traitement des données était Statistica[®] software package.

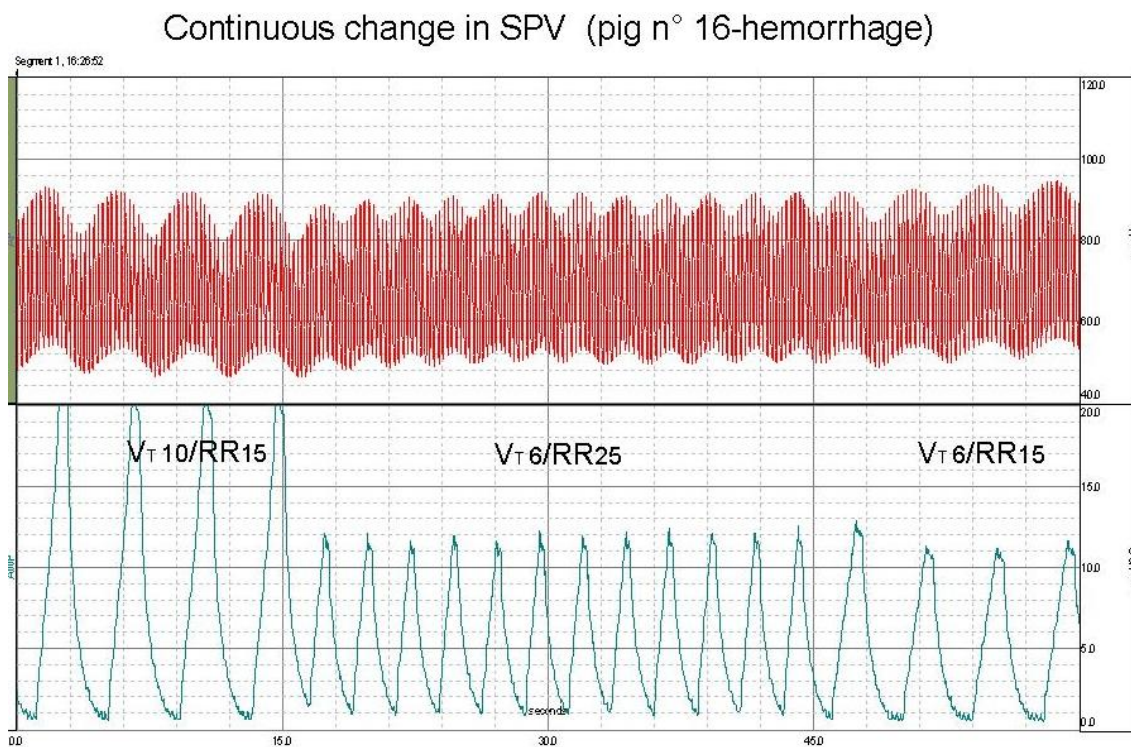


Figure 32 : objectivant l'impact des modifications de la ventilation sur les variations respiratoires de la pression artérielle systolique chez le porc 16 (groupe SDRA) pendant le choc hémorragique. Notez que ΔPAS est plus ample à 10 ml.kg^{-1} que 6 ml.kg^{-1} . De visu il semble que ΔPAS à 6 ml.kg^{-1} et RR 15 est plus ample qu'à 6 ml.kg^{-1} et RR 25.

A.1 Effet du lavage (groupes ventiles combinés)

Le lavage au NaCl a induit une hypoxémie sévère avec une $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ passant de 410 ± 10 à 85 ± 10 mmHg ($p < 0.001$), avec une augmentation du shunt intrapulmonaire (Qs/Qt) de 8.9 ± 1.9 à 36.0 ± 3.0 % ($p < 0.001$). Par ailleurs, les animaux ont présenté une acidose respiratoire avec une augmentation de la PaCO_2 53.3 ± 1.5 à 73.5 ± 3.8 mmHg ($p < 0.001$), avec chute du pH artériel de 7.38 ± 0.01 à 7.24 ± 0.02 ($p < 0.001$). Au niveau de la mécanique pulmonaire, nous avons objectivé une réduction de 46% de la compliance thoraco-pulmonaire, qui est passée de 29 ± 2 à 16 ± 1 ml/cmH₂O ($p < 0.001$) et une augmentation de 46% des résistances des voies aériennes, de 5.74 ± 0.43 à 8.3 ± 0.54 cmH₂O.sec/ml ($p < 0.001$).

Le lavage a induit une tachycardie chez les porcs avec une augmentation de 73% de la fréquence cardiaque, de 91 ± 4 à 157 ± 7 ($p < 0.001$) qui a été à l'origine d'une augmentation de 69% du débit cardiaque, de 4.2 ± 0.2 à 7.1 ± 0.3 l/min ($p < 0.001$) avec vasodilatation systémique (chute des RVS; $p < 0.001$) et une hypertension pulmonaire (augmentation de 22% de la PAM pulmonaire, de 23.1 ± 0.5 à 28.1 ± 1.0 mmHg ($p < 0.001$) secondaire à une augmentation de la pression artérielle systolique pulmonaire uniquement, sans augmentation des résistances vasculaires pulmonaires). De plus le lavage a été suivi d'une hémococoncentration (augmentation de 14% de l'hématocrite, de 26.5 ± 0.7 à 30.1 ± 0.7 %, ($p < 0.001$) et de l'hémoglobine de 7.5 ± 0.2 à 8.5 ± 0.1 g/dl; ($p < 0.001$) suggérant une augmentation de la perméabilité capillaire (poumons lésionnels). **Il est à noter que le lavage alvéolaire n'a eu aucune influence statistiquement significative sur la variation du ΔPAS et ΔPP .**

A.2 Effets de l'hémorragie dans le groupe contrôle.

Au niveau hémodynamique :

Suite à la soustraction de sang, les indices statiques de précharges ont diminué significativement, baisse de la PVC de 27%, de 7.9 ± 0.4 à 5.8 ± 0.7 mmHg ($p < 0.001$) et de 50% de la Papo de 9.7 ± 0.5 à 4.9 ± 0.4 mmHg ($p < 0.001$). La fréquence cardiaque a augmenté de 54%, de **97 ± 6 à 149 ± 11 BPM** ($p < 0.001$) avec une diminution de 67% du VES de 68.9 ± 7.2 à 22.6 ± 2.0 ml ($p < 0.001$) et de 48% du débit cardiaque 6.2 ± 0.5 à 3.2 ± 0.3 l/min ($p <$

0.001). Le transport d'oxygène a baissé de 705 ± 70 à 354 ± 40 ml/min ($p < 0.001$). La PAM systémique a chuté de 38% de 93 ± 3 à 58 ± 3 mmHg ($p < 0.001$) la PAM pulmonaire de 28%, 22.8 ± 0.8 à 16.0 ± 0.7 mmHg ($p < 0.001$). La réaction adrénergique a été à l'origine d'une vasoconstriction artériolaires avec augmentation de 15% des résistances vasculaires systémiques ($p < 0.05$) et de 64% des résistances vasculaires pulmonaires ($p < 0.001$).

L'indice ΔPP a augmenté de **119 %** de 6.12 ± 0.39 à 13.42 ± 0.92 % ($p < 0.001$) et l'indice ΔPAS a augmenté de **318 %** de 2.83 ± 0.20 à 9.04 ± 0.53 % ($p < 0.001$)

Au niveau gazométrique :

- Augmentation de 9 % de la $PaCO_2$ (de 6.6 ± 0.3 à 7.2 ± 0.3 %; $p < 0.01$)
- Chute du pH artériel (de 7.40 ± 0.01 à 7.37 ± 0.02 ; $p < 0.001$)
- Augmentation de 55 % de l'extraction d' O_2 (de 20.6 ± 1.5 à 31.9 ± 1.8 %; $p < 0.001$)
- Chute de la SvO_2 mêlée (de 78.8 ± 1.7 à 66.3 ± 1.8 %; $p < 0.001$)
- Diminution du shunt intra-pulmonaire (de 17.4 ± 1.7 à 11.3 ± 2.2 %; $p < 0.01$)

Au niveau mécanique pulmonaire

- Chute de 22% de la pression pleurale moyenne (de 3.6 ± 0.6 à 2.8 ± 0.7 cmH₂O; $p < 0.05$)
- Augmentation de 11% de la compliance thoraco-pulmonaire (de 27.5 ± 1.1 à 30.4 ± 1.2 ml/cmH₂O; $p < 0.001$) et chute de 7% des résistances des voies aériennes, de 3.58 ± 0.09 à 3.32 ± 0.11 cmH₂O.sec/ml ; $p < 0.01$). Cette diminution peut être expliquée par la diminution du volume sanguin intrathoracique et donc de l'eau pulmonaire extravasculaire.

A.3 Effets de l'hémorragie dans le groupe SDRA.

Au niveau hémodynamique :

Diminution de la précharge de 30% pour la PVC (7.6 ± 0.4 à 5.3 ± 0.3 mmHg; $p < 0.001$) et de 23% de la Papo (9.4 ± 0.5 à 7.1 ± 0.3 mmHg; $p < 0.001$); (NS vs Groupe Contrôle). Augmentation de la fréquence cardiaque de 34% (**157 ± 7 à 211 ± 5 bpm; $p < 0.001$**); (NS vs Groupe Contrôle) avec chute de 60% du VES (46.3 ± 2.0 à 18.5 ± 0.9 ml; $p < 0.001$); (NS vs Groupe Contrôle), et de 45% du DC (de 7.1 ± 0.3 à 3.9 ± 0.2 l/min; $p < 0.001$), (NS vs Groupe Contrôle) (**Figure 33**). Chute du transport d'oxygène de 756 ± 45 à 439 ± 26 ml/min ($p < 0.001$); (NS vs Groupe Contrôle). La PAM systémique a baissé de 24%, de 83 ± 4 à 63 ± 3 mmHg; $p < 0.001$); (NS vs Groupe Contrôle). La PAM pulmonaire a baissé de 15%, de $28.1 \pm .0$ à 23.8 ± 0.5 mmHg; $p < 0.001$). Une baisse de 8 % de l'hématocrite (30.1 ± 0.7 to $27.8 \pm 0.7\%$) a permis la re-normalisation de la concentration sanguine suite à l'hémoconcentration induite par le lavage au NaCl. La réaction adrénergique a été à l'origine d'une vasoconstriction artériolaires avec augmentation de 44% des résistances vasculaires systémiques, et de 67% des résistances vasculaires pulmonaires (NS vs Groupe Contrôle).

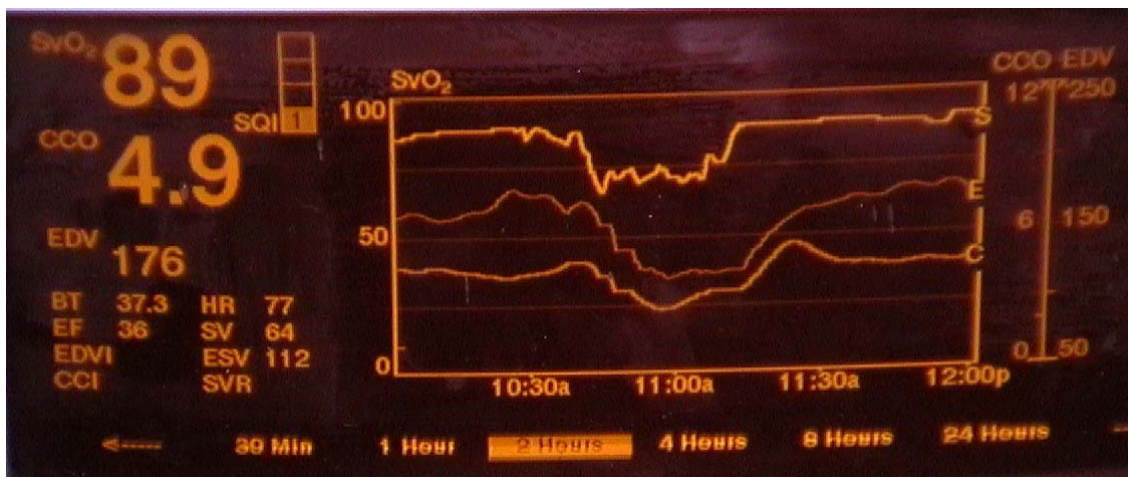


Figure 33 : objectivant l'enregistrement simultané du DC en continu (CCO, C), du volume télédiastolique du VD (EDV, E) et de la SvO₂ (S). Notez l'effet de la soustraction de sang et de la transfusion sur les 3 paramètres.

Augmentation de **71 %** de l'indice ΔPP (de 5.58 ± 1.28 à 9.56 ± 1.45 %; $p < 0.05$; (réponse moindre mais statistiquement NS vs Groupe Contrôle). Augmentation de **166 %** de l'indice ΔPAS (de 2.88 ± 0.28 à 7.67 ± 0.76 % ; $P < 0.001$; (réponse moindre mais statistiquement NS vs Groupe Contrôle).

Au niveau gazométrique :

- Pas d'augmentation de la PaCO₂ (déjà élevée par le lavage)
- Pas de chute du pH (différent du Contrôle)
- Augmentation de 72 % de l'extraction d'oxygène (21.1±1.3 à 36.4±2.4 %; p< 0.001); (NS vs Groupe Contrôle)
- Pas de chute de la SvO₂ mêlée (différent du Contrôle)
- Amélioration de l'oxygénation (augmentation de 143% du rapport PaO₂/FIO₂, de 85± 6 à 207±20; p< 0.001) (différent du Contrôle). Amélioration du rapport ventilation perfusion, du fait de la vasoconstriction hypoxique.
- Réduction du shunt de 36.0±3.0 à 7.5 ± 1.4 % ; p<0.001

Au niveau mécanique pulmonaire

- Chute de 22% de la pression pleurale moyenne, de 4.8±0.6 à 2.7±0.6 cmH₂O; p< 0.001); (NS vs Groupe Contrôle).
- Augmentation de 31% de la compliance thoraco-pulmonaire, de 16.2±1.0 à 21.0±1.1 ml/cmH₂O; p<0.001), et chute de 22% des résistances des voies aériennes; p<0.01); (NS vs Groupe Contrôle). Cette diminution peut être expliquée par la diminution du volume sanguin intrathoracique et donc de l'eau pulmonaire extravasculaire.

A.4 Effet de la réduction du V_T (à FR conservée) dans le groupe contrôle pendant l'hémorragie.

- **Chute de 43 % de l'indice ΔPP** (de 19.5±1.9 à 11.0± 1.4 % ; p<0.001).
- **Chute de 51 % de l'indice ΔPAS** (de 14.4±1.1 à 7.0±0.8 % ; p<0.001).

Néanmoins les indices restaient significativement plus élevés qu'avant l'hémorragie.

A.5 Effet de la réduction du V_T (à FR conservée) dans le groupe SDRA pendant l'hémorragie.

- Chute de 38% de l'indice ΔPP , à une valeur qui n'est pas significativement plus élevée qu'avant l'hémorragie ($p < 0.05$).

- Chute de 46% de l'indice ΔPAS (de 11.4 ± 1.4 % à 6.2 ± 1.4 %; $p < 0.01$), mais qui reste significativement plus élevé qu'avant l'hémorragie ($p < 0.05$).

A.6 Effet de la réduction du V_T (à FR de 25/min) dans les deux groupes pendant l'hémorragie.

- Augmenter la FR de 15 à 25/min chez les animaux ventilés avec un V_T de 6 ml/kg n'a eu aucun impact sur les valeurs de ΔPP et de ΔPAS dans les deux groupes CTRL et SDRA à l'exception que ΔPAS qui était un indice fiable de l'hémorragie à 6 ml/kg FR de 15 et qui a perdu cette aptitude à FR de 25.

A.7 Effet de la retransfusion dans les deux groupes

Au niveau hémodynamique :

Correction complète de la précharge, de l'hypotension et de la vasoconstriction systémique, ainsi que de la chute du débit cardiaque et du transport d'oxygène. Correction partielle de la tachycardie, du VES, ainsi que de la vasoconstriction pulmonaire. Retour des indices ΔPP et ΔPAS aux valeurs pré-choc hémorragique.

Au niveau gazométrique :

- Pas de correction de l'acidose respiratoire

- Pas d'effet sur l'oxygénation
- Correction complète de l'augmentation de l'extraction d'O₂ et de la diminution de la SvO₂ mêlée et du shunt intrapulmonaire

Mécanique pulmonaire

- Amélioration complète de la mécanique respiratoire.

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

A.8 Discussion des résultats (**article 8**)

(Soumis au J Appl Physiol en avril 2008)

Le **modèle de lavage alvéolaire** a reproduit un syndrome de détresse respiratoire aiguë (**SDRA**) caractérisé par une altération de la mécanique pulmonaire associée à une hypoxémie sévère, une acidose respiratoire et une hémococoncentration systémique (suggérant une augmentation de la perméabilité capillaire). Cette altération de la fonction respiratoire a induit secondairement une stimulation adrénergique hyperdynamique sans que les indices de volémie investigués (**Δ PAS et Δ PP**) se soient modifiés.

L'hémorragie aiguë dans le **groupe Contrôle** a provoqué les signes classiques d'une hypovolémie avec diminution de la précharge et du débit cardiaque, dont les conséquences métaboliques sont partiellement compensées par une tachycardie, une vasoconstriction pulmonaire hypoxique, et une augmentation de l'extraction d'oxygène en périphérie, sans modification de la concentration de l'hémoglobine ou de l'hématocrite; les indices dynamiques de réponse au remplissage mesurés sont par contre significativement augmentés de 2 à 3 fois (**Δ PAS plus ample que Δ PP**). Cette différence d'amplitude peut être expliquée probablement par l'augmentation des résistances vasculaires systémiques (hyperadrénergique) et leurs effets sur la composante delta up de Δ PAS [323].

Dans le **groupe SDRA**, **l'hémorragie aiguë** est de plus associée à une amélioration significative de la fonction et la mécanique respiratoire altérée avant le saignement par le lavage bronchoalvolaire (échanges gazeux, mécanique pulmonaire), et on note une légère hémodilution du sang (Hb et Hct abaissés de 8%); les indices dynamiques de réponse au remplissage mesurés sont moins augmentés que dans le Groupe Contrôle, particulièrement le Δ PP qui n'est augmenté statistiquement que pour un V_T de 10 ml/kg.

La retransfusion qui suit l'hémorragie aiguë dans le **groupe Contrôle** corrige complètement la précharge, l'hypotension et la vasoconstriction systémique, ainsi que la chute du débit cardiaque et du transport d'oxygène; elle corrige partiellement la tachycardie, la chute du VES, ainsi que la vasoconstriction pulmonaire. Finalement, elle corrige complètement les indices dynamiques de réponse au remplissage.

Dans le **groupe SDRA** la **retransfusion** corrige également complètement la précharge, l'hypotension et la vasoconstriction systémique, ainsi que la chute du débit cardiaque et du transport d'oxygène; elle corrige partiellement la tachycardie, la chute du VES, ainsi que la vasoconstriction pulmonaire, et elle corrige complètement l'augmentation des indices de RRV. Par contre, elle aggrave l'acidose respiratoire.

Dans le **groupe Contrôle**, une **réduction du V_T** (de 10 à 6 ml/kg; avec conservation de la FR à 15/min) produit une hypoventilation et une hypertension pulmonaire; les indices dynamiques **ΔPAS** et **ΔPP** sont légèrement diminués avant l'hémorragie. Lors de l'hémorragie la réponse des indices **ΔPAS** et **ΔPP** est diminuée de **>40%** par rapport à la ventilation avec V_T de 10 ml/kg, mais restant tout de même significatifs comme indicateurs de précharge cardiaque insuffisante.

Dans le **groupe SDRA**, la **réduction du V_T** (de 10 à 6 ml/kg; avec conservation de la FR à 15/min) produit une hypoventilation plus sévère que dans le groupe Contrôle. Les indices dynamiques **ΔPAS** et **ΔPP** ne sont pas significativement diminués avant l'hémorragie. Lors de l'hémorragie le **ΔPP** n'est pas significativement augmenté par rapport aux valeurs antérieures au saignement alors que le **ΔPAS** reste marginalement significatif ($p < 0.05$) à V_T 6/15 mais pas à V_T 6/25 comme indicateur de précharge cardiaque insuffisante.

Le **modèle de SDRA** que nous avons utilisé a été à l'origine d'une tachycardie dans le groupe d'animaux qui a subi le lavage au NaCl ce qui rendait nos résultats difficiles à interpréter. En effet, notre hypothèse était que l'**augmentation de la FR** avec conservation du même V_T (sans modification du temps I/E) pouvait diminuer moyennement le temps inspiratoire résultant en moins de battements cardiaques assistés par insufflation (rapport : fréquence

cardiaque/FR). Néanmoins, les effets de **notre intervention** avec l'augmentation de la FR à VT réduit dans notre protocole ont pu être masqués par la tachycardie survenue dans le groupe SDRA. Enfin, une **augmentation de la FR** avec conservation du même VT réduit produit aussi une augmentation de la ventilation mais qui n'a pas d'effets dans le groupe contrôle, ni sur les échanges gazeux, ni sur la réponse hémodynamique et ni sur les indices de volémie, alors que cette augmentation de la ventilation améliore les conditions cardio-respiratoires dans le groupe SDRA.

En résumé, les indices **Δ PAS et Δ PP** sont de bons indicateurs de la précharge dépendance lors de choc hémorragique chez des animaux avec **poumons sains**, indépendamment du VT (6 ou 10 ml/kg) ou de la FR (15 ou 25/min). Par contre, lors d'insuffisance respiratoire dans le **contexte de SDRA** avec une compliance pulmonaire diminuée de 50%, le **Δ PP** n'est pas un indice sensible ou spécifique à VT réduit, alors que le **Δ PAS** reste marginalement significatif à des volumes courants de 6 ml/kg et FR de 15 ($p < 0.05$) mais pas à $V_T 6 / RR25$.

**Systolic pressure variation during severe hemorrhage in ventilated pigs with
ARDS: Influence of tidal volume and respiratory rate**

Claes U. Wiklund^{1,2}, Denis R. Morel², Orbring R H. Wiklund³, Jacques-Andre Romand²,
Vincent Piriou⁴, Karim Bendjelid²

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Karolinska University
Hospital, Stockholm, Sweden

² Department of Anesthesiology, Pharmacology, and Intensive Care, University
Hospitals of Geneva, Switzerland

³ Department of Pediatric Anesthesia and Intensive Care, Karolinska University
Hospital, Stockholm, Sweden

⁴ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Lyon Sud University Hospital,
Université Claude Bernard Lyon 1

Running head : Influence of tidal volume on SPV in ventilated pigs

Text words: 3532

This work has been performed in the Anesthesia Investigation Unit, Department of
Anesthesiology, Pharmacology, and Intensive Care, Geneva University Hospitals.

Address of correspondence:

Karim Bendjelid, MD, MS
Médecin Adjoint Agrégé
Geneva University Hospitals
Intensive Care Unit
Rue Micheli-du-Crest 24, 1205 Geneva
Switzerland

Phone 41 22 38 27 460

Fax 41223827470

E-Mail: Karim.Bendjelid@hcuge.ch

Abstract (text words: 249)

Objective: Sensitivity and specificity of SPV and ΔPP has been questioned at small tidal volumes (V_T). **Design:** Prospective, observational study. **Setting:** Laboratory Investigation Unit. **Animals:** Sixteen deeply sedated mechanically ventilated pigs. **Interventions:** Animals were ventilated successively with V_T of 10 ml kg^{-1} / respiratory rate (RR) of 15 min^{-1} and V_T of 6 ml kg^{-1} / RR of 15 or 25 min^{-1} . ARDS was produced by lung lavage in 8 pigs (ARDS group). Hemorrhagic shock was induced by 40% of total blood volume removed. **Measurements and results:** In the Control group ventilated with a V_T of 10 ml/kg, SPV and ΔPP were significantly increased 2 – 3 fold (ΔPP : from 8.0 ± 0.8 to 19.5 ± 2.9 %; $P < 0.001$; SPV: from 3.6 ± 0.5 to 14.4 ± 1.8 %; $P < 0.001$). In ARDS group, these indices were also significantly increased, though to a lesser extent than in the Control group (from 4.8 ± 0.7 to 12.7 ± 2.6 %; $P < 0.05$; from 3.7 ± 0.5 to 11.4 ± 1.6 %; $P < 0.001$, respectively). Reduction in V_T from 10 to 6 ml/kg decreased the ΔPP and SPV response by > 50 % although both indices remained statistically valid indicators of fluid responsiveness in Control lungs, while in lungs subjected to ARDS, they were not significantly increased by hemorrhage at these low V_T regardless of RR. **Conclusions:** We conclude that in pigs with ARDS ventilated with small V_T , SPV and ΔPP are not sensitive indicators of hypovolemia.

Key words: Dynamic preload indicators, hemodynamic monitoring, preload testing.

Introduction

Inappropriate fluid administration to intensive care patients can result in pulmonary and interstitial oedema. Traditional markers of fluid responsiveness based on static preload measurements are not reliable predictors of fluid responsiveness since Starling curves may vary between patients resulting in positive response to fluid challenge (preload dependency) or no response (preload independency) (3, 19).

In contrast to static indexes of preload, dynamic indices usually predict individual response to volume loading (8, 11, 16, 17, 26). Indeed, systolic pressure variation (SPV) and pulse pressure variation (ΔPP) were reported to predict fluid responsiveness in critically ill patients (3, 19). Other groups have used other indicators of stroke volume variation (2, 4, 8-11, 20, 22, 28). However, the majority of patients in these studies have been ventilated with large tidal volumes ($V_T \geq 8 \text{ ml kg}^{-1}$) and some studies have indicated that SPV and ΔPP are influenced by V_T (7, 21, 25). This is particularly important for patients with acute lung injury and ARDS who should be ventilated with small V_T (1, 5).

Indeed, patients with ARDS have a lower pulmonary compliance due to a stiffer lung parenchyma which damps the transmission of airway pressure to the cardiovascular system (12) and explain the effect of decreased V_T on the accuracy of dynamic indexes. In this regard, a recent study suggested that ΔPP is an unreliable indicator of fluid responsiveness at V_T less than 8 ml.kg^{-1} in ARDS patients (7). However, maintaining optimal volume minute ventilation in ARDS patients needs to increase respiratory rate (RR) (1) which result in less heart beats disturbed by the mechanical breath explaining probably the unreliability of ΔPP in this setting.

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

Because no study has evaluated the influence of V_T and RR on stroke volume variations in mechanically ventilated ARDS animals, we designed the following study to evaluate the influence of these parameters on SPV and ΔPP during hemorrhagic shock in mechanically ventilated pigs with normal lungs or after lung lavage-induced ARDS.

Methods

Approval from the Ethics Committee for Animal Research of the University Medical Center and by the Cantonal Veterinary Office of Geneva, Switzerland, was achieved before the study was initiated. Handling of animals conformed to the guidelines laid out in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (*Institute of Laboratory Animal Resources, 1996*). We studied 20 domestic pigs (weight 31.4 ± 3.1 kg). Two animals were excluded due to technical problems and two others because they died during the lung lavage procedure.

General procedure

Animals had free access of food and water until 12 hours before experiments. Premedication consisted of intramuscular azaperon 6 mg kg^{-1} , midazolam 0.5 mg kg^{-1} , and atropine 0.5 mg . Anesthesia was induced by isoflurane inhalation and maintained by fentanyl $20 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, isoflurane 1.5 - 2.0 % and pancuronium $0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ through a catheter placed into an ear vein. Depth of anesthesia was verified by paw pinch before muscular relaxation was administered. The animals were intubated, and mechanically ventilated with oxygen in air ($F_{iO_2} = 0.4$, in Controls [$n=8$]; 1.0 in ARDS group [$n=8$]) using a constant-volume respirator (Servo Ventilator 900, Siemens-Elema, Sweden). V_T was initially set at 10 ml kg^{-1} and the RR at 15 bpm with a positive end-expiratory pressure (PEEP) of $2 \text{ cmH}_2\text{O}$. Airway pressure (AWP) and respiratory gases were continuously monitored (UltimaTM, Datex/Instrumentarium, Helsinki, Finland). The right internal jugular vein, left internal carotid artery and right femoral artery were cannulated for infusions, arterial pressure measurements, bleeding and reperfusion. A flow-directed Swan-Ganz catheter (CCOmboV, 7.5F, Edwards LifesciencesTM, Irvine, CA) was introduced through the

right internal jugular vein and advanced into the pulmonary artery to measure central venous pressure (CVP), mean pulmonary artery pressure (MPAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), continuous cardiac output (CO) and continuous mixed venous saturation (SvO_2). Arterial pressure tracings and mean arterial pressure (MAP) were measured by a left carotid arterial catheter advanced into the descending aorta. Vascular pressures were measured using calibrated pressure transducers (Honeywell, Zürich, Switzerland) positioned at the level of the left atrium. A standard 3-lead electrocardiogram was continuously displayed on a Hewlett-Packard monitor with digital readout of heart rate (HR) by means of cutaneous electrodes. Diuresis was monitored by a suprapubic catheter.

V_T and air flow were measured by a pneumotachograph (Gould Godart, model 17212) by means of a heated Fleisch flow transducer #2 connected to the endotracheal tube, allowing the continuous breath by breath assessment of dynamic lung compliance ($C_{dyn} = V_T / [\text{peak AWP} - \text{PEEP}]$), and expiratory airway resistance ($R_{aw} = [\text{peak AWP} - \text{PEEP}] / \text{maximal expiratory air flow}$). Systemic vascular resistance (SVR) was calculated by dividing the difference between MAP and CVP measured at end-expiration by cardiac output, pulmonary vascular resistance (PVR) by dividing the difference between MPAP and PCWP by cardiac output. SPV was defined as the difference between the maximal and the minimal values of systolic pressure divided by the average systolic pressure during a respiratory cycle. ΔPP was defined as the difference between the maximal and minimal values of pulse pressure divided by the average of the pulse pressure during a respiratory cycle.

Blood gas tensions, oxygen hemoglobin saturation and pH were intermittently analysed by an automated oximeter (ABL-505 analyser, Radiometer, Copenhagen, Denmark). Arterio-venous oxygen content difference, intrapulmonary shunt, oxygen

transport, oxygen extraction ratio, and oxygen consumption were calculated using standard formulae from the blood gas analysis and cardiac output measurement.

The different continuously recorded hemodynamic and respiratory measurements including ECG signals were stored at a sampling rate of 200 Hz *via* an analog/digital interface converter (Biopac, Santa Barbara, CA, USA) on a personal computer for off-line analysis. Ringer's lactate was administered at $5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ to compensate for basal fluid loss. Five percent glucose infusion was administered at $1.2 \pm 0.3 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ throughout the experiments to ensure normoglycemia. Diuresis was on average $88 \pm 44 \text{ ml h}^{-1}$, i.e. $3.0 \pm 1.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ from induction of anesthesia to the end of experiments, indicating normovolemia before bleeding. The animal's central body temperature was maintained around $37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ with a warm air fan.

Experimental protocol

The different measured variables were recorded during ventilation with a V_T of 10 or 6 ml kg^{-1} and RR of 15 or 25 bpm. Three variants of ventilation were successively used: V_T 10 ml kg^{-1} at RR 15 bpm; V_T 6 ml kg^{-1} at RR 25 bpm (minute volume ventilation unchanged as compared with 10 ml kg^{-1} at RR 15 bpm) and V_T 6 ml kg^{-1} at RR 15 bpm (decreased minute volume ventilation). Each ventilation mode was performed during 5-7 min under control conditions, after stabilized lung lavage-induced ARDS ($\sim 1 \text{ h}$, in ARDS group), after blood removal (hemorrhagic shock of $\sim 30 \text{ min}$), and after reperfusion of the shed blood to restore normovolemia.

Lung lavage

After switching FIO_2 to 1.0 surfactant depletion was performed by repetitive lung lavage instilling $1000 \text{ ml NaCl } 0.9\%$ at 37°C into the trachea (13). The procedure was

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

repeated 3.1 ± 0.3 times at 12.6 ± 3.5 min intervals until criteria for ARDS were fulfilled, i.e. repeated (> 30 min) $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg. FIO_2 was kept at 1.0 throughout the remainder of the study in this group of pigs.

Bleeding and reperfusion

Forty percent of total blood volume was removed during 5-10 min *via* the right femoral artery. Total blood volume was calculated as 7 ml kg^{-1} body weight. The blood was kept in blood bags containing citrate-phosphate-dextrose (Baxter AG, Volketswil, Switzerland) and kept at body temperature during continuous agitation until reperfusion. The time between the start of bleeding until completed reperfusion was 49 ± 11 min.

Statistics

Group data are presented as mean \pm SE values representing the continuous on-line recordings averaged over 30-sec periods immediately preceding the intermittent recordings of PCWP and blood gas samples taken before the change to the next ventilation pattern. A two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures was used to analyze the combined effects of the successive interventions (hemodynamic conditions, ventilation modes) as well as to compare the two treatment groups (ARDS *versus* Controls) using Statistica® software package. The Neumann-Keuls test for multiple comparisons was used for post-hoc analysis when the ANOVA resulted in a P value < 0.05 .

Results

Effect of lavage (pooled ventilation modes)

Lung alveolar lavage reproduced the expected characteristics of ARDS, with the PaO_2/FiO_2 ratio being decreased from 410 ± 10 to 85 ± 10 mmHg ($P < 0.001$; Fig. 1D) and the intrapulmonary shunt fraction augmented from 8.9 ± 1.9 to 36.0 ± 3.0 % ($P < 0.001$). There was also a respiratory acidosis with an increase in $PaCO_2$ from 53.3 ± 1.5 to 73.5 ± 3.8 mmHg ($P < 0.001$) and a fall in pH from 7.38 ± 0.01 to 7.24 ± 0.02 ($P < 0.001$). Pulmonary mechanics changed with a reduction in lung compliance of 45 %, from 29 ± 2 to 16 ± 1 ml cmH_2O^{-1} ($P < 0.001$; Fig. 1B) and an increase in airway resistance of 46 %, from 5.74 ± 0.43 to 8.37 ± 0.54 cmH_2O s ml^{-1} ($P < 0.001$). In addition, there was a slight but significant hemoconcentration manifested by an increase in hematocrit (from 26.5 ± 0.7 to 30.1 ± 0.7 %; $P < 0.001$), suggesting an augmented capillary permeability. These alterations in lung function induced a secondary marked adrenergic hyperdynamic stimulation, with tachycardia (from 91 ± 4 to 157 ± 7 bpm; $P < 0.001$), increase in cardiac output (from 4.2 ± 0.2 to 7.1 ± 0.3 l min^{-1} ; $P < 0.001$) accompanied by systemic vasodilatation and pulmonary hypertension.

Effect of hemorrhage (pooled ventilation modes)

Control group. After removal of 40 % of total blood volume there was a marked decrease in preload. CVP decreased by 27 %, from 7.9 ± 0.4 to 5.8 ± 0.7 mmHg ($P < 0.001$) and PCWP decreased by 50 %, from 9.7 ± 0.5 to 4.9 ± 0.4 mmHg ($P < 0.001$). This was followed by tachycardia (from 97 ± 6 to 149 ± 11 bpm; $P < 0.001$) and a 67 % reduced stroke volume (from 68.9 ± 7.2 to 22.6 ± 2.0 ml; $P < 0.001$) resulting in

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

systemic and pulmonary hypotension (MAP decreased from 93 ± 3 to 58 ± 3 mmHg ($P < 0.001$) and MPAP from 22.8 ± 0.8 to 16.0 ± 0.7 mmHg ($P < 0.001$), partially compensated by systemic and pulmonary vasoconstriction, and a marked increase in oxygen extraction (from 20.6 ± 1.5 to 31.9 ± 1.8 % ($P < 0.001$)). SvO_2 decreased from 78.8 ± 1.7 to 66.3 ± 1.8 % ($P < 0.001$) and the intrapulmonary shunt decreased from 17.4 ± 1.7 to 11.3 ± 2.2 % ($P < 0.01$). Pulmonary mechanics were slightly though significantly improved (11 % increase in pulmonary compliance ($P < 0.001$; Fig. 1A) and a 7 % fall in airway resistance ($P < 0.01$).

Group with ARDS. Compared to Controls, hemodynamics and lung mechanics were similarly affected by hemorrhage in pigs with ARDS, except for a statistically more pronounced systemic vasoconstriction (from 864 ± 32 to 1240 ± 72 dynes sec cm^{-5}), a larger reduction in shunt fraction (from 36.0 ± 3.0 to 7.5 ± 1.4 %), and a 8 % decrease in hematocrit (from 30.1 ± 0.7 to 27.8 ± 0.7 %), corresponding actually to a “normalization” of these lavage-induced alterations in this group.

Effect of reperfusion (pooled ventilation modes)

Control group. Reinfusion of the shed blood completely corrected preload, systemic hypotension and vasoconstriction, the fall in cardiac output, lung mechanics as well as oxygenation parameters, but only partially corrected tachycardia and the reduced stroke volume; there remained also a respiratory acidosis (56.2 ± 2.3 mmHg; $P < 0.001$ vs baseline), a moderate pulmonary vasoconstriction (224.8 ± 17.5 dynes sec cm^{-5} ; $P < 0.01$ vs baseline), and pulmonary hypertension (25.7 ± 4.5 mmHg; $P < 0.001$ vs baseline).

Group with ARDS. Compared to Controls, hemodynamics and lung mechanics responded similarly to the reinfusion of the shed blood in pigs with ARDS, except for

a aggravation of respiratory acidosis (83.1 ± 2.3 mmHg; $P < 0.001$ vs baseline and hemorrhage) and a reaugmentation of intrapulmonary shunt fraction, though to a lesser degree than before hemorrhage (21.9 ± 3.7 %; $P < 0.001$ vs baseline and hemorrhage).

Table 1 compares baseline major hemodynamic and respiratory variables obtained in Control and ARDS groups ventilated with a V_T of 10 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm (= initial ventilatory mode for baseline, hemorrhage, and reperfusion conditions).

Effect of the different conditions on indicators of fluid responsiveness (pooled ventilation modes)

Lung lavage alone did not modify ΔPP or SPV. In contrast, both indices increased significantly during acute hemorrhage. In the Control group, ΔPP increased by 119 % (from 6.12 ± 0.39 to 13.42 ± 0.92 %; $P < 0.001$) and SPV by 318 % (from 2.83 ± 0.20 to 9.04 ± 0.53 %; $P < 0.001$). In the ARDS group, these indices were also significantly increased, although to a lesser extent than in the Control group (ΔPP : + 71 %, from 5.58 ± 1.28 to 9.56 ± 1.45 %; $P < 0.05$, and SPV: + 166 %, from 2.88 ± 0.28 to 7.67 ± 0.76 %; $P < 0.001$, respectively), but these lesser responses were not statistically different from the Control group. Upon restoration of blood volume, both ΔPP and SPV returned to baseline values.

Effect of changing ventilatory pattern during hemorrhage

Separate analysis of the effect of ventilation modes during hemorrhage revealed that the reduction in V_T from 10 to 6 ml kg^{-1} with the same RR produced a significant raise in PaCO_2 in both treatment groups (Controls: from 43.5 ± 3.8 to 61.5 ± 3.8

mmHg; $P < 0.01$; ARDS: from 59.3 ± 4.5 to 82.5 ± 4.5 mmHg; $P < 0.01$), that was associated with pulmonary hypertension (Controls: from 19.5 ± 1.3 to 24.2 ± 1.1 mmHg; $P < 0.05$; ARDS: from 25.0 ± 0.6 to 30.0 ± 0.6 mmHg; $P < 0.01$). Pulmonary mechanics did not significantly change. Increasing RR to 25 bpm to apply similar minute ventilation as with the V_T 10 ml kg^{-1} /RR 15 bpm mode significantly attenuated this effect of hypoventilation on PaCO_2 and pulmonary artery pressure.

In Controls, ventilation with a V_T of 6 ml kg^{-1} and RR of 15 bpm attenuated the hemorrhage-induced rise in both indices of fluid responsiveness observed when ventilating with the larger V_T (ΔPP : 11.0 ± 1.4 vs 19.5 ± 1.9 %, respectively; $P < 0.001$; SPV: 7.0 ± 0.8 vs 14.4 ± 1.1 %, respectively; $P < 0.001$; Figure 2, left panels), but the response remained still significantly different from baseline conditions ($P < 0.001$).

In pigs subjected to ARDS ventilated with a V_T of 6 ml kg^{-1} and RR of 15 bpm, the response in SPV was also significantly reduced during hemorrhage (6.2 ± 1.4 vs 11.4 ± 1.4 %; $P < 0.01$) and different from pre-hemorrhage values ($P < 0.05$), contrasting with the ΔPP index which was no more responsive to blood withdrawal at low V_T (Figure 2, right panels).

At low V_T , increasing RR from 15 to 25 bpm did not change the overall response in ΔPP and SPV in both treatment groups, with the exception that SPV was statistically no more sensitive to hemorrhage in animals with ARDS ventilated with this respiratory rate.

A representative on-line recording of three consecutive periods of 20 s each at V_T 10 ml kg^{-1} and RR 15 min^{-1} , V_T 6 ml kg^{-1} and RR 25 min^{-1} (conserved minute volume ventilation), and V_T 6 ml kg^{-1} and RR 15 (diminished minute volume ventilation) is shown in Figure 3. ΔPP and SPV were small before bleeding in pigs with normal

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

lungs as well as with ARDS and they increased significantly during hemorrhagic shock in both groups, but mainly with a V_T of 10 ml kg^{-1} .

Other indices of hypovolemia, CVP, MAP, PCWP, diminished significantly during hypovolemia and were normalized after reperfusion in both groups, but were not significantly affected by the different ventilation modes applied.

Discussion

The principal findings of the present study was that after removal of 40 % of total blood volume, ΔPP and SPV were sensitive indicators of hypovolemia in mechanically ventilated pigs with normal lungs regardless of V_T or RR. In animals with ARDS, SPV was a good indicator of hypovolemia at V_T 10 ml kg⁻¹ but unreliable at 6 ml kg⁻¹, especially with the higher RR. ΔPP was not a precise indicator of hypovolemia in animals affected by ARDS.

Fluid responsiveness refers to the aptitude of the heart to adjust stroke volume in response to volume change. Because the slope of the Frank-Starling curve depends on ventricular contractility, static preload measurements are unable to predict fluid responsiveness (3). In contrary, dynamic preload measurements are useful in estimating the hemodynamic response to intravascular volume variations (3, 18, 19). Indeed, mechanical ventilation induces cyclic changes in intra-thoracic and transpulmonary pressures, transiently affecting ventricular preload, leading to cyclic changes in stroke volume in preload-dependent but not in preload-independent patients. These cyclic changes can be determined by continuous analysis of arterial pressure tracings and pulse pressure which has been demonstrated to be proportional to stroke volume and aortic elastance. However, the magnitudes of dynamic preload indicators are also affected by V_T especially during acute lung injury (7, 21, 24).

The present study demonstrates that ΔPP and SPV were useful indicators of hypovolemia in mechanically ventilated pigs with normal lungs regardless of V_T . Our results are in agreement with the valid predictions of fluid responsiveness using dynamic indicators demonstrated in studies using low V_T in cardiac surgical and

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

septic patients (15, 23, 30). However, our study highlights that ΔPP was not a sensitive marker of changes in intravascular volume status in pigs affected by ARDS and ventilated with low V_T .

The major reason to explain the inability of these indices to indicate fluid responsiveness in ARDS at low V_T is due to the lower compliance observed in this situation, resulting in higher changes in tracheal pressures for a given V_T (27). A stiffer lung parenchyma dampens the transmission of airway pressure to the cardiovascular system (12) and this is particularly manifest at lower V_T . In addition, animals with ARDS in the present study had a faster HR and a reduced stroke volume compared to normal animals throughout the protocol at time-matched ventilator settings. This fact also contributes to the reduced sensitivity and specificity of fluid responsiveness indices, especially ΔPP , during hypovolemia. Furthermore, increasing RR may also have decreased ΔPP and SPV, but our results did not evidence a statistical difference between both applied RR at the same V_T of 6 ml kg⁻¹, either in animals of the Control or ARDS group, except for a slightly more consistent increase in SPV during hemorrhage in ARDS animals ventilated at low V_T with a RR of 15 bpm than 25 bpm (Fig. 2D). Finally, as previously done by De Backer et al (6), we combined the potential individual effect of HR and RR as a ratio (HR/RR) in order to demonstrate the hypothesis that this ratio could be the other explanation for the inability of dynamic indicators to predict fluid responsiveness in the setting of low V_T , because less heart beats would be affected by one mechanical breath. However, comparing ΔPP and SPV indices between pigs with high *versus* low HR/RR ratios did not indicate that this ratio influenced either ΔPP or SPV (Fig. 4), further indicating that HR rather than RR could have affected ΔPP and SPV in the present study (at least at RR not > 25 bpm).

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

The present animal study has some limitations. First, ARDS patients ventilated with smaller V_T are often treated with high levels of PEEP and in the present animal study we used low levels of PEEP. Indeed, in lungs affected by ARDS, high PEEP improves pulmonary compliance and enhances transmission of alveolar pressure to the pleural space which increases the amount of SPV and PPV (17). Thus, PEEP level is another important ventilatory parameter which may have overstated the cyclic changes in pleural and transpulmonary pressures compensating the unfavorable effects of low V_T in predicting fluid responsiveness (29). Second, while inability to provide adequate fluid load may provoke multiple organ failure in critically ill patients, volume infusion may have very negative effects on respiratory function diminishing dramatically PaO_2/FiO_2 in ARDS patients. Thus, it is not because an ARDS patient has the potential to increase cardiac output secondary to volume infusion that we should give him fluid (14). Third, we have not measured static but dynamic lung compliance, and we did furthermore not separate lung versus chest wall compliance. Finally, throughout the study, we have used the word fluid responsiveness without really testing the value of these indices to predict cardiac output increase after blood transfusion, as in all the cases, animals were fluid responders.

In conclusion, we found that SPV and ΔPP are sensitive indicators of hypovolemia during hemorrhagic shock in pigs with healthy lungs regardless of V_T or RR. During severe ARDS with > 40 % reduction in dynamic lung compliance and no PEEP, the measured indices remain valid indicators of hypovolemia at V_T of 10 ml/kg, whereas only SPV remains a potential though less reliable indicator at V_T of 6 ml kg⁻¹ when RR is at 15 bpm.

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

Acknowledgments

We wish to express our thanks to Manuel Jorge-Costa and Sylvie Roulet for excellent technical assistance.

The Authors declare that non conflict of interest exists.

References

1. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342: 1301-1308, 2000.
2. **Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, and Vieillard-Baron A.** Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 30: 1740-1746, 2004.
3. **Bendjelid K, and Romand JA.** Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 29: 352-360, 2003.
4. **Bendjelid K, Suter PM, and Romand JA.** The respiratory change in pre-ejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* 96: 337-342, 2004.
5. **Brower RG, and Rubenfeld GD.** Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury. *Crit Care Med* 31: S312-316, 2003.
6. **De Backer D, and Creteur J.** Assessment of splanchnic circulation: which relevance? *Acta Gastroenterol Belg* 66: 288-289, 2003.
7. **De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, and Vincent JL.** Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 31: 517-523, 2005.
8. **Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, and Bendjelid K.** Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med* 33: 2534-2539, 2005.
9. **Feissel M, Michard F, Faller JP, and Teboul JL.** The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 30: 1834-1837, 2004.
10. **Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, and Teboul JL.** Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119: 867-873., 2001.
11. **Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, and Bendjelid K.** Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Med* 33: 993-999, 2007.
12. **Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, and Bourdarias JP.** Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest* 88: 653-658, 1985.

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

13. **Lachmann B, Robertson B, and Vogel J.** In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 24: 231-236, 1980.
14. **Magder S.** Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 151-155, 2004.
15. **Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, Wenstone R, and Leuwer M.** Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 21: 132-138, 2004.
16. **Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, and Teboul JL.** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 134-138., 2000.
17. **Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, and Teboul JL.** Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 935-939, 1999.
18. **Michard F, and Reuter DA.** Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med* 29: 1396.
19. **Michard F, and Teboul JL.** Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121: 2000-2008, 2002.
20. **Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, and Teboul JL.** Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med* 31: 1195-1201, 2005.
21. **Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, and Goetz AE.** Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 29: 476-480, 2003.
22. **Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, and Goetz AE.** Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 28: 392-398, 2002.
23. **Rex S, Brose S, Metzelder S, Huneke R, Schalte G, Autschbach R, Rossaint R, and Buhre W.** Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 93: 782-788, 2004.
24. **Romand JA, Shi W, and Pinsky MR.** Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest* 108: 1041-1048, 1995.

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

25. **Szold A, Pizov R, Segal E, and Perel A.** The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 15: 368-371, 1989.
26. **Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, and Scherpereel P.** Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 89: 1313-1321, 1998.
27. **Teboul JL, Zapol WM, Brun-Buisson C, Abrouk F, Rauss A, and Lemaire F.** A comparison of pulmonary artery occlusion pressure and left ventricular end-diastolic pressure during mechanical ventilation with PEEP in patients with severe ARDS. *Anesthesiology* 70: 261-266, 1989.
28. **Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, and Jardin F.** Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 30: 1734-1739, 2004.
29. **Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, and Jardin F.** Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 87: 1644-1650, 1999.
30. **Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, and Keyl C.** Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 22: 658-665, 2005.

Figure legends

Figure 1. Time course of dynamic lung compliance (C_{dyn} ; upper panels) and PaO_2/F_{iO_2} ratio; lower panels) in Controls (panel A and C) or animals with ARDS (panels B and D) alternatively ventilated for 5-7 min with a V_T of 10 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm (●), a V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm (▲), and a V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR bpm of 25 (■). Data are means \pm SE values; $n = 7 - 8$ animals. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs corresponding 'Baseline' values. † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$, ††† $P < 0.001$ vs corresponding 'Lavage' values.

Figure 2. Time course of ΔPP (upper panels) and SPV (lower panels) in Controls (panel A and C) or animals with ARDS (panels B and D) alternatively ventilated for 5-7 min with a V_T of 10 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm (●), a V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm (▲), and a V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR of 25 bpm (■). Data are means \pm SE values; $n = 7 - 8$ animals. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs corresponding 'Baseline' values. † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$, ††† $P < 0.001$ vs corresponding ' V_T 10/RR 15' values.

Figure 3. Representative recording of systemic arterial pressure (upper tracings) and airway pressure (lower tracings) in a control pig (left panels) and a pig with ARDS (right panels) successively ventilated for 20 sec with the three investigated ventilatory patterns, i.e., a V_T of 10 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm, followed by a V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR 25 of bpm, and a V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm during baseline (a, upper panels) and hemorrhage (b, lower panels).

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

Figure 4. Relationship between ΔPP (panels A and B) and SPV (panels C and D) and the heart rate/respiratory rate ratio (HR/RR) in individual animals during hemorrhagic shock ventilated with V_T of 6 ml kg^{-1} and a RR of 15 bpm (open circles) or 25 bpm (closed circles)

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

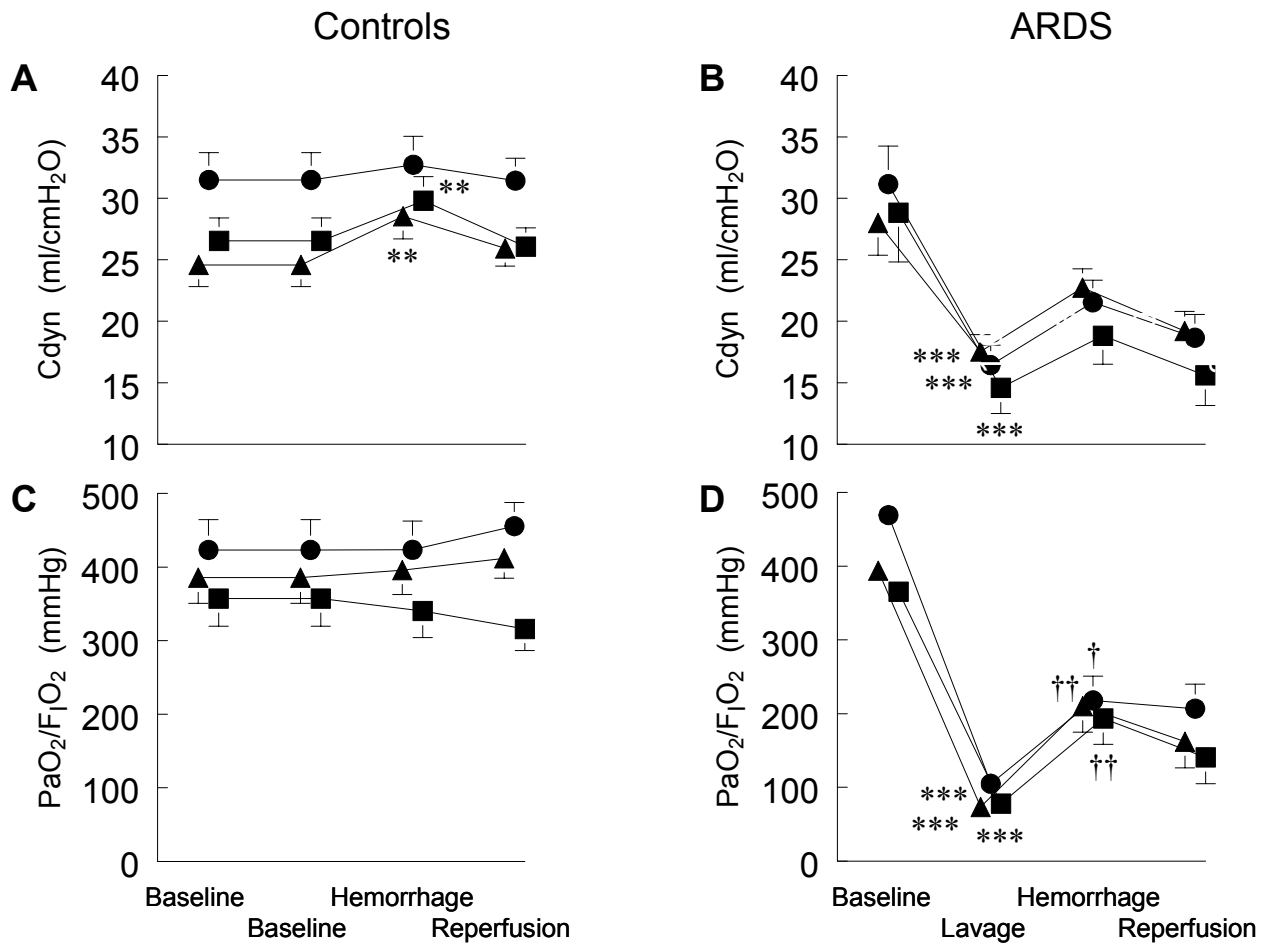


Figure 1

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

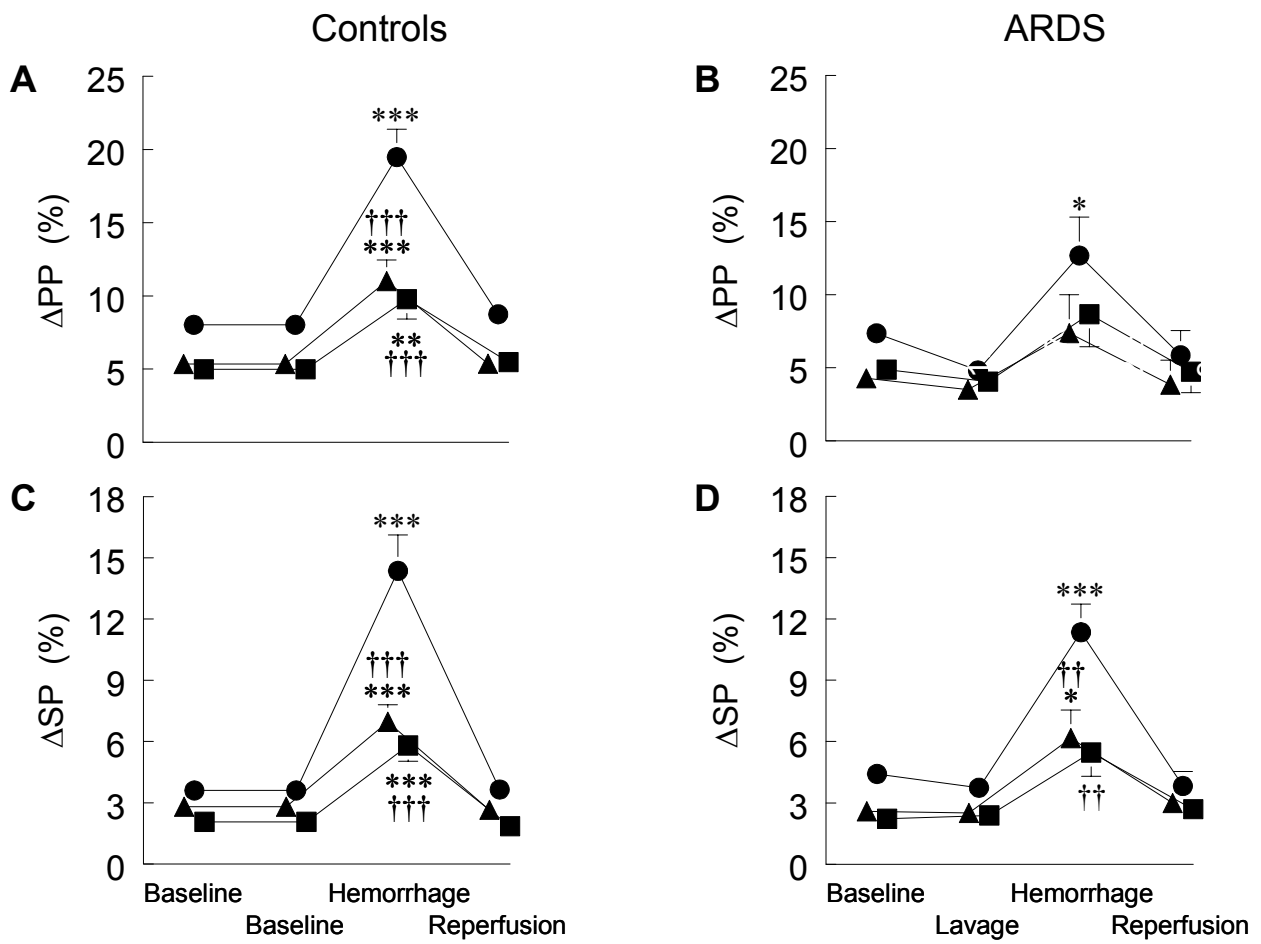


Figure 2

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

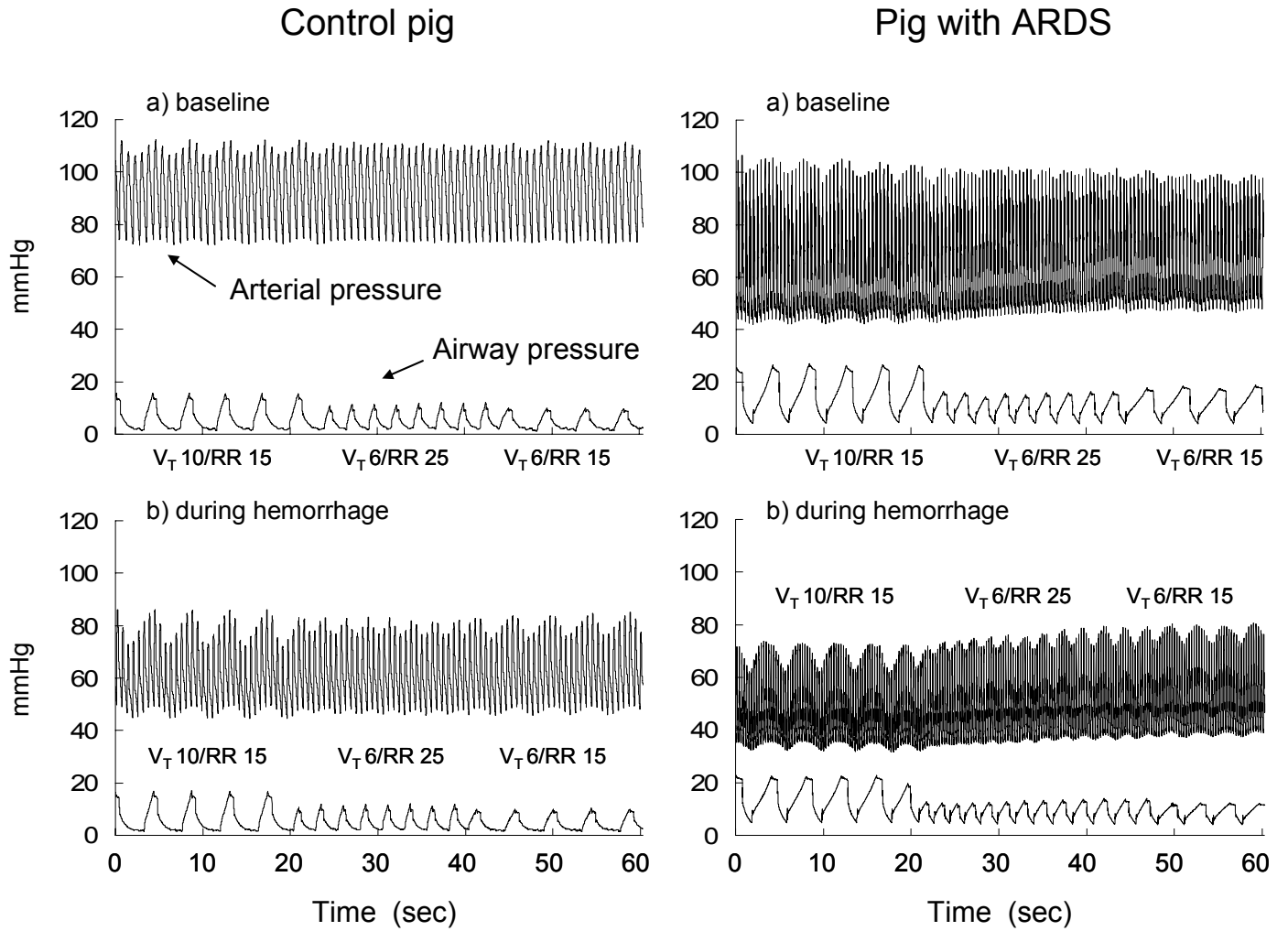


Figure 3

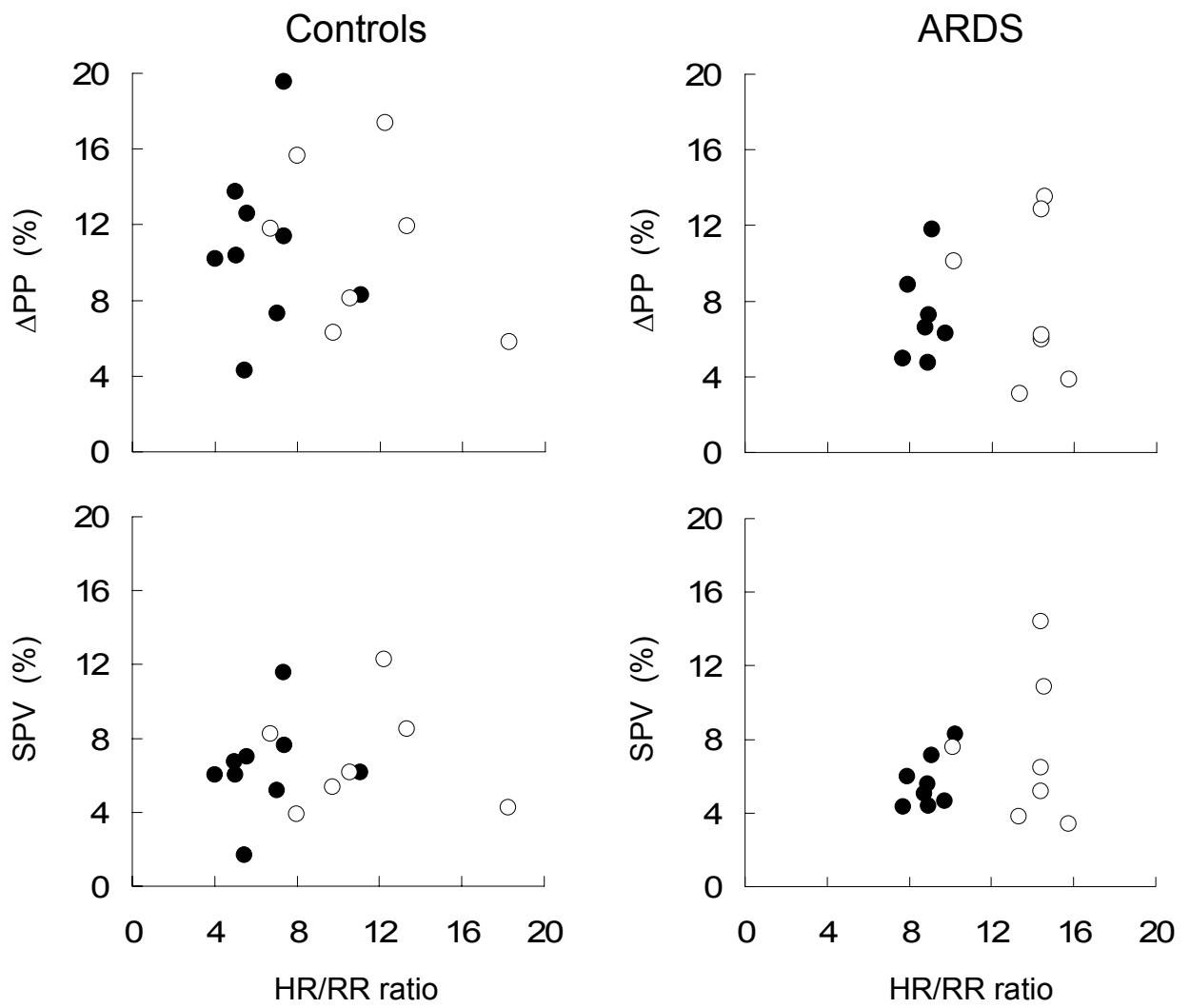


Figure 4

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

TABLE 1: Characteristics of hemodynamic and respiratory variables of the Control and ARDS groups ventilated with V_T 10 ml kg^{-1} and RR 15 bpm

Variable	Baseline		Hemorrhage		Reperfusion	
	Control	ARDS	Control	ARDS	Control	ARDS
Hemodynamics						
MAP, mmHg	89.9 ± 7.1	76.7 ± 5.6	51.4 ± 6.0***	51.0 ± 4.8**	94.5 ± 8.6	85.9 ± 6.8
MPAP, mmHg	19.9 ± 1.0	26.3 ± 0.8†	14.7 ± 0.6***	20.8 ± 0.5***†	23.4 ± 1.8*	32.5 ± 1.4***††
CVP, mmHg	8.7 ± 0.8	8.1 ± 0.6	6.2 ± 0.9***	5.7 ± 0.6***	8.9 ± 0.8	9.3 ± 0.6
PCWP, mmHg	10.4 ± 1.0	9.7 ± 0.8	4.9 ± 0.8***	7.5 ± 0.7*	10.7 ± 0.7	11.7 ± 0.6
HR, bpm	84 ± 8	147 ± 6†	130 ± 12**	210 ± 10***††	109 ± 13	174 ± 11*†
CO, l min^{-1}	5.6 ± 0.7	6.7 ± 0.5	3.5 ± 0.4*	3.6 ± 0.3**	6.0 ± 1.4	6.3 ± 1.0
SVR, dynes sec cm^{-5}	1248 ± 104	816 ± 72	1120 ± 144	1048 ± 104	1264 ± 184	1088 ± 136
PVR, dynes sec cm^{-5}	136 ± 24	200 ± 16	224 ± 40**	312 ± 24**	192 ± 40*	296 ± 32**
ΔPP , %	8.0 ± 0.9	4.8 ± 0.7	19.5 ± 2.9***	12.7 ± 2.6*††	8.7 ± 2.0	5.9 ± 1.8
SPV, %	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.5	14.4 ± 1.8***	11.4 ± 1.6***	3.6 ± 0.6	3.8 ± 0.5

Effect of V_T on systolic pressure variation in ARDS pigs

Lung mechanics

C_{dyn} , ml $\text{cmH}_2\text{O}^{-1}$	31.5 ± 1.4	16.4 ± 1.4††	32.7 ± 1.5	21.5 ± 1.5***†	31.4 ± 1.2	18.7 ± 1.2††
R_{aw} , $\text{cmH}_2\text{O sec ml}^{-1}$	3.6 ± 0.6	9.2 ± 0.6††	3.5 ± 0.4	7.0 ± 0.4***†	3.6 ± 0.3	8.1 ± 0.3***††

Gas exchange

$\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$, mmHg	423 ± 28	105 ± 22††	423 ± 43	218 ± 34*†	456 ± 49	207 ± 38**†
PaCO_2 , mmHg	41.1 ± 5.1	62.6 ± 4.3	44.0 ± 5.7	57.8 ± 4.8	46.6 ± 7.8	74.0 ± 6.6**
pHa, units	7.48 ± 0.03	7.29 ± 0.02	7.44 ± 0.04	7.31 ± 0.03	7.43 ± 0.04	7.24 ± 0.03*
SaO_2 , %	96.6 ± 2.6	91.6 ± 2.1	97.0 ± 1.5	96.5 ± 1.2	97.3 ± 1.5	96.5 ± 1.2
SvO_2 , %	79.2 ± 4.3	68.5 ± 3.4	62.7 ± 5.4***	59.0 ± 4.3*	80.4 ± 3.1	79.2 ± 2.5**
Qs/Qt , %	13.7 ± 6.3	27.9 ± 4.8	7.2 ± 2.9	6.5 ± 2.2	9.7 ± 7.1	15.9 ± 5.4
O_2ER , %	21.8 ± 2.8	22.5 ± 2.2	35.6 ± 4.9**	44.1 ± 3.9***	22.9 ± 3.2	22.6 ± 2.5
Hct, %	26.3 ± 1.1	29.6 ± 0.9	26.7 ± 1.4	27.0 ± 1.1	26.1 ± 2.1	28.0 ± 1.7

MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; CVP, central venous pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; HR, heart rate; CO, cardiac output; SVR, systemic vascular resistance; PVR, pulmonary vascular resistance; C_{dyn} , dynamic lung compliance; R_{aw} , expiratory airway resistance; $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$, normalized arterial oxygenation ratio; PaCO_2 , arterial partial pressure of carbon dioxide; pHa, arterial pH; SaO_2 , arterial oxygen hemoglobin saturation; mixed venous oxygen hemoglobin saturation; Qs/Qt , intrapulmonary shunt fraction; O_2ER , oxygen extraction ratio; Hct, arterial hematocrit.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ versus respective baseline; † $P < 0.05$; †† $P < 0.01$; ††† $P < 0.001$ versus Control

B. *Influence de la pression abdominale sur les indices dynamiques de remplissage vasculaire. Etude animale.*

Les travaux antérieurs de l'équipe **ERI 22 Lyon** (Pr. G Bricca) sous la direction du Pr. Jean-Paul Viale (Université Claude Bernard Lyon 1) ont montré que l'augmentation de la PIA, situation fréquente en service de réanimation, était susceptible de modifier l'état circulatoire dans des conditions de normovolémie et d'hypovolémie [50], et d'augmenter les index dynamiques de précharge dépendance [210, 324]. Ils suggéraient par ailleurs une modification des conditions de RV cave inférieur en relation avec une modification du gradient de pression motrice de ce retour [49].

Comme nous l'avons déjà évoqué, classiquement le RV cave inférieur vers le cœur droit est dépendant d'un gradient entre la PMS périphérique d'une part, et la PVC [66]. Ce gradient de pression, et donc le débit veineux cave inférieur qui lui est lié, sont modifiés par toute variation de la PMS (remplissage volémique, veinocostriction) et de la PVC (cycle ventilatoire, volémie) [66]. Cette dépendance explique par exemple la diminution de débit cave inférieur lors de l'insufflation mécanique au cours de la ventilation artificielle [178, 325, 326].

Dans certaines situations pathologiques, très fréquemment observées chez les patients de soins intensifs, la PIA est élevée, jusqu'à dépasser la valeur de la pression auriculaire droite [327-329]. Il a été suggéré que dans ces circonstances, le débit veineux cave inférieur pouvait ne plus être dépendant d'un gradient de pression intravasculaire entre les secteurs systémiques périphériques et auriculaire droit, mais d'un gradient entre le secteur veineux systémique périphérique et la pression extravasculaire intra-abdominale [49, 50]. Il se constituerait un système de résistance de Starling entre la VCI et l'oreillette droite, la pression auriculaire droite devenant incapable d'influencer le débit cave inférieur [49]. Ce phénomène expliquerait, en situation d'augmentation de la PIA, la perte de l'oscillation de débit cave inférieure induite normalement par la ventilation mécanique [49, 50]. Les conséquences cliniques potentielles de la mise en place d'un tel phénomène de résistance de Starling en cas de PIA élevée sont doubles :

- La perte de l'oscillation du débit cave inférieure induite par la ventilation mécanique qui est par ailleurs utilisée comme indice dynamique de précharge dépendance en clinique, et cet indice pourrait perdre en pertinence en cas d'HIA.

- La diminution du débit cave inférieur en cas d'HIA. Ce débit pourrait être rétabli si des manœuvres destinées à lever cet effet résistance de Starling sont entreprises, comme l'augmentation de la pression auriculaire droite au-dessus de la valeur de la PIA, ou la diminution par manœuvre médicale ou chirurgicale de la PIA [133].

Dans ce travail nous avons comme but de vérifier par la mesure du débit cave inférieur l'hypothèse initiale de constitution d'un phénomène de résistance de Starling dès que la PIA devient supérieure à la pression auriculaire droite sur un modèle porcin d'augmentation de PIA tout en vérifiant par imagerie échocardiographique si la réalité anatomique de cette observation fonctionnelle existe ?; comme cela a été visualisé par des radiologues dans leurs pratiques cliniques courantes [76, 330]. De plus nous pourrions vérifier l'effet de la ventilation par pression positive sur le RVen dans cette condition particulière et son impact sur les indices dynamiques de précharge dépendance. .

L'implication clinique est donc double :

Préciser les conditions de l'interprétation de l'amplitude de l'oscillation du diamètre de la VCI comme index dynamique de précharge dépendance. Cet index de précharge dépendance est souvent recherché en clinique comme indicateur de la nécessité de conduire un remplissage volumique pour augmenter un débit cardiaque, dans des conditions d'hypovolémie. En effet, ce diamètre de VCI ne peut varier au cours de la ventilation mécanique que si les variations de PVC sont des déterminants du débit cave inférieure et donc de la courbe pression volume de ce vaisseau [52]. Se basant sur un concept rationnel, en condition de PIA élevée, ces conditions n'étant pas remplies, l'interprétation des variations de diamètre de la VCI pourrait perdre de sa pertinence.

Dans un deuxième temps, nous pourrions documenter le rôle physiopathologique des pressions intra-abdominales et auriculaires droites comme déterminant du RVen cave inférieur, et les possibilités thérapeutique qui en découlent. En toute logique, si l'hypothèse de

la constitution d'un phénomène de résistance de Starling est vérifiée, une augmentation du débit cave inférieur devrait être obtenue par diminution de la PIA, ou, de façon apparemment paradoxale, par une augmentation de la PVC devenant supérieure à la PIA. Les résultats de ces investigations ne sont pas présentés dans l'actuel manuscrit soumis pour cette thèse qui se focalise dans ce modèle porcin sur l'impact de la pression abdominale sur le comportement des indices dynamiques et de la variation respiratoire de la surface de la VCI dans ce contexte physiopathologique bien précis.

B.1 Matériel et méthodes

Préparation animale :

Neuf porcs (25-30kgs) ont été étudiés. Après prémédication (Kétamine 15 mg.kg⁻¹), les animaux ont été anesthésiés par injection dans une veine marginale de l'oreille de Propofol 2mg.kg⁻¹. Ils étaient ventilés après trachéotomie en ventilation contrôlée (Servo Siemens), le VT et la fréquence étaient choisis de façon à obtenir une normocapnie. L'anesthésie générale a été entretenue par une perfusion continue de Propofol et de sufentanil (morphinomimétique). Une voie veineuse jugulaire externe à double courant a permis l'administration des agents anesthésiques intraveineux et la soustraction volumique. L'expérimentation est réalisée en aigu et l'animal n'était pas réveillé mais euthanasié en fin d'expérimentation (**Figure 34**).

Les paramètres mesurés

- Les pressions

- Pression veineuse centrale (PVC)
- Pression artérielle (PA) carotidienne
- Pression artérielle pulmonaire (PAP) et pression artérielle pulmonaire d'occlusion (Papo) au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire (Edwards LifesciencesTM, Irvine, Ca).
- Pression fémorale (PF)
- Pression intrabdominale (IAP) au moyen d'un ballon intra-abdominal mis chirurgicalement.
- Pression pleurale (Ppl) au moyen d'un cathéter à ballonnet oeso-gastrique mis en position intrapleurale.
- Pression voies aériennes supérieures (Paw)

- les débits

- Débit aortique au moyen d'un capteur débitmètre par temps de transit (Transonic systems, Ithaca, NY, USA).
- Débit cave inférieur au moyen d'un capteur débitmètre par temps de transit (Transonic systems, Ithaca, NY, USA).

- *Images échocardiographiques au moyen d'une sonde transœsophagienne* (Sonos 1500, Philips Medical System, Eindhoven, NL)

- Images bidimensionnelle VCI (VCI) mesure d'une variation respiratoire de surface (Surface inspiratoire et expiratoire).

- *Gazométrie artérielle*

Les méthodes de mesure

Les pressions intravasculaires, pleurale et intrabdominale ont été mesurées par des capteurs de pression externes. Les débits vasculaires étaient mesurés par des capteurs de type Transit Time, les capteurs étaient mis en place après sternotomie. L'échographie était réalisée par un appareil Philips Sonos 1500 (Philips, Eindhoven, NL). Tous les signaux analogiques étaient enregistrés sous forme digitale après conversion analogique digitale par un enregistreur Biopac- 16- voies (Biopac[®], Santa Barbara, Ca, USA). L'utilisation du logiciel Aknowledge[®] a permis le traitement des données sur un portable et les mesures et intégrales ont réalisées « off line ».

Protocole (Figure 35)

Après anesthésie générale et mise en place des capteurs de pression et de débit, une période de stabilisation était observée, pendant laquelle un éventuel remplissage volumique était effectué pour obtenir une POD supérieure à 5 mmHg. La normocapnie était vérifiée par mesure de la pression partielle de fin d'expiration de CO₂ (PETCO₂) avec un objectif de mesure de 35 à 40 mmHg (Moniteur de capnométrie – Draeger). Après réalisation d'un enregistrement à pression intrabdominale de zéro, la pression intrabdominale était augmentée par serrage d'une bande périabdominale inextensible jusqu'à l'obtention d'une pression de 15 mmHg (**Figure 34**). Après une série de nouveaux enregistrements, une nouvelle augmentation de pression intrabdominale était réalisée à 30 mmHg. A ce niveau de pression, un remplissage volumique (Ringer lactate, 500 ml) permettait de tester la réponse du débit cardiaque à une expansion volumique.



Figure 34 : Photo objectivant l'experimentation avec l'animal équipé.

La même série de mesure aux mêmes niveaux de pression intrabdominale était réalisée après soustraction sanguine permettant d'obtenir une pression artérielle moyenne de 60mmHg. Les expérimentations antérieures ont montré qu'une soustraction volémique d'environ 30% de la volémie estimée du porc était nécessaire pour obtenir une pression artérielle moyenne stable de 60 mmHg [324].

Une série de mesure comportait les éléments suivants

- Enregistrement des débits, pression, et images échographiques au cours de la ventilation mécanique.
- Enregistrements des mêmes données au cours d'une pause télé expiratoire.
- Enregistrement au cours d'une pause téléinspiratoire avec le VT initial.
- Enregistrement au cours d'une pause téléinspiratoire avec un VT permettant d'obtenir une pression plateau inférieure de 10 cmH₂O à la précédente.

Analyse des données

Les données sont présentées en moyenne \pm SD. Les comparaisons entre moyenne sont faites par analyse de variance à deux facteurs (Facteur IAP et Volémie) suivie d'un *post-hoc test*

(Test de Newmann-Keuls) quand l'analyse de variance indique une significativité. L'effet du remplissage volumique est analysé par un test non paramétrique de Mann et Whitney.

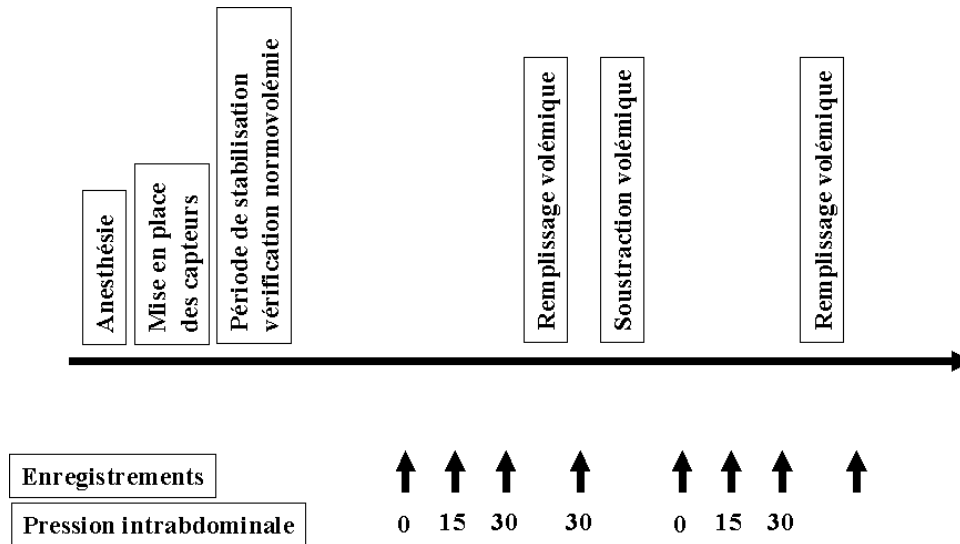


Figure 35: objectivant le schéma expérimental. Chaque acquisition comporte une période d'enregistrement en ventilation mécanique (cinq cycles au minimum) avec une période en pause télé expiratoire et une période en pause télé inspiratoire à plateau décroissant de 10 cmH₂O jusqu'à la valeur du plateau à 0 mmHg IAP.

INVESTIGATIONS PERSONNELLES

B.2 Discussion des résultats (article 9) / En cours de soumission

Les résultats de ce travail nous ont permis de documenter le rôle physiopathologique de la PIA et de la PVC comme déterminants du RVen cave inférieur. En toute logique, le phénomène de résistance de Starling a été vérifié au moyen du capteur de débit cave inférieure avec la perte de l'oscillation respiratoire du RVen à ce niveau à PIA 15 mmHg pour les cochons hypovolémiques et à PIA 30mmHg pour les normovolémiques (**Figures 36, 37 et 38**) validant l'installation d'un régime de circulation de type « vascular Waterfall ». Néanmoins, nous n'avons jamais pu objectiver par l'échocardiographie de résisteur de Starling dynamique pendant les temps inspiratoires et/ou expiratoires même en présence d'une variation respiratoire du débit cave (**Figures 39 et 40**). De même, que nous n'avons pas révélé d'augmentation du débit cave inférieur de façon paradoxale lorsqu'une augmentation de la pression auriculaire droite (induite par une pause inspiratoire) devenait supérieure à la PIA (croisements des valeurs de PVC et de PIA); cela du fait que la PVC remplaçait la PIA comme barrage au RVen.

Dans ce modèle porcin de choc hémorragique, nous avons évalué l'impact de la pression abdominale sur le comportement des indices dynamiques et de la variation respiratoire de la VCI avec des résultats qui mettent en doute l'intérêt de ΔVCI comme indice de RRV. En effet, nos résultats, précisent que l'oscillation des diamètres et surfaces de la VCI sont inutilisables comme indices dynamiques de précharge dépendante que ce soit en présence ou en l'absence de PIA élevée car à aucun moment de nos expérimentations, nous n'avons objectivé de variations respiratoires de surfaces de VCI. La présence d'une modulation respiratoire du débit cave inférieure à PIA basse en l'absence de variations respiratoires de surface cave inférieure pourraient s'expliquer par une compliance veineuse basse de l'animal étudiée dans le contexte d'un choc hémorragique ou d'une modulation respiratoire du débit cave secondaire à la variation du débit splanchnique transhépatique. Ce phénomène peut aussi s'expliquer par le fait que la configuration de la VCI rétro-hépatique est dépendante du tissu de soutien qu'est le foie et que l'approche échocardiographique transœsophagienne est différente de l'abord transthoracique sous xiphœdien. A l'opposé, dans ce travail, le ΔSAP et ΔPP étaient des indices fiables de la RRV bien que leurs valeurs seuils discriminants R et NR étaient très élevées. De même, dans ce travail, des indices statiques comme la PVC étaient de bon prédicteurs de la RRV (Voir manuscrit en soumission).

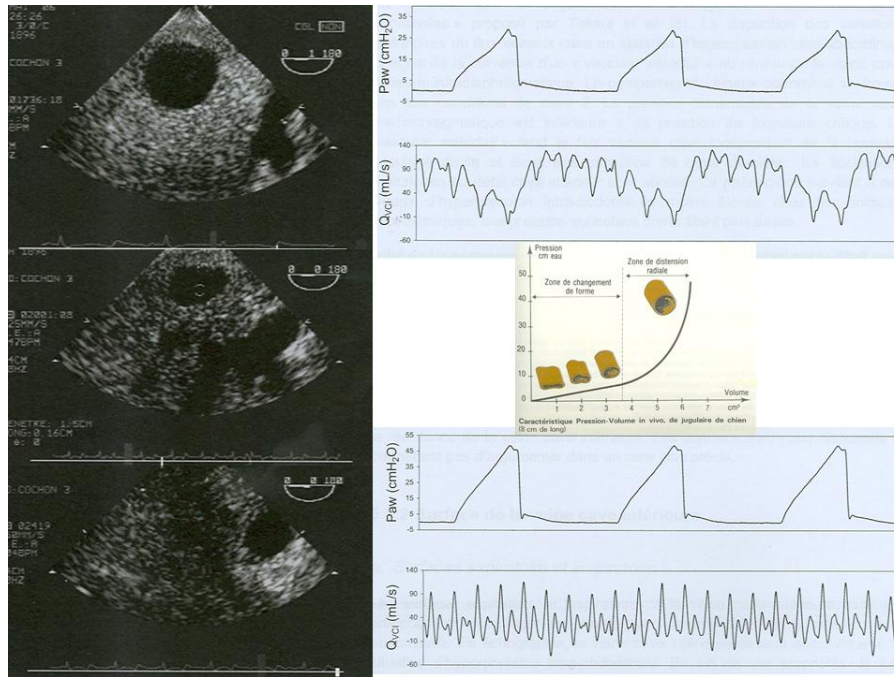


Figure 36 : objectivant à gauche de haut en bas, une ultrasonographie de veine cave inférieure en petit axe à PIA0, 15 et 30mmHg et à droite un débit cave inférieure à PIA0 et PIA30 mmHg. Nous constatons que les variations respiratoires du débit cave moyen en hypertension abdominale disparaissent de même qu'à l'image la veine cave inférieure est aplatie PIA 15mmHg et complètement virtuelle (collabée) à PIA 30mmHg. Ces résultats caractérisent bien la schématisation de la jugulaire de chien (Figure 5, Page 39) ou c'est la pression transmurale qui détermine la forme de la veine. A PIA30 la pression transmurale cave inférieure est nulle.

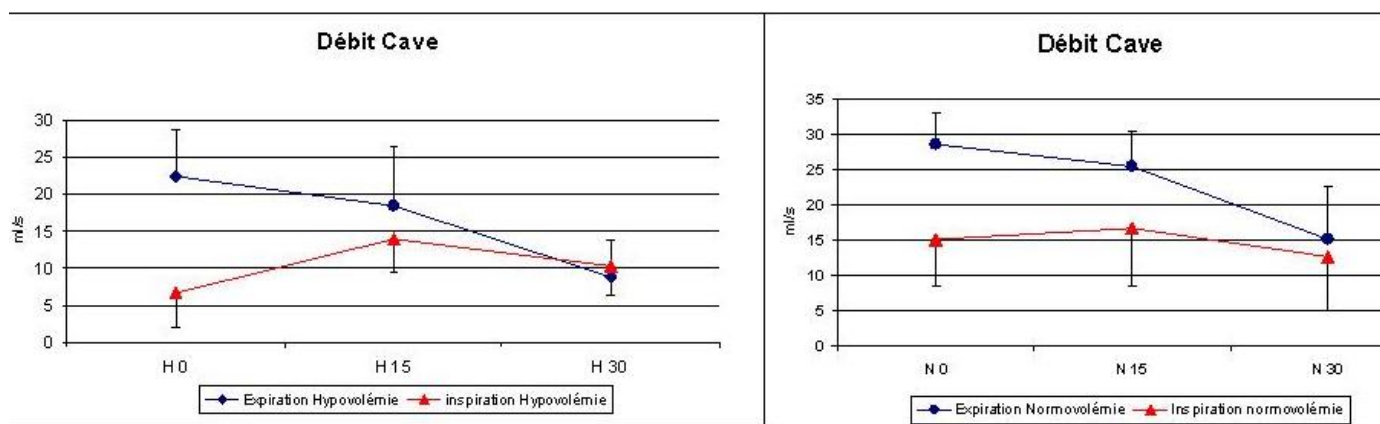
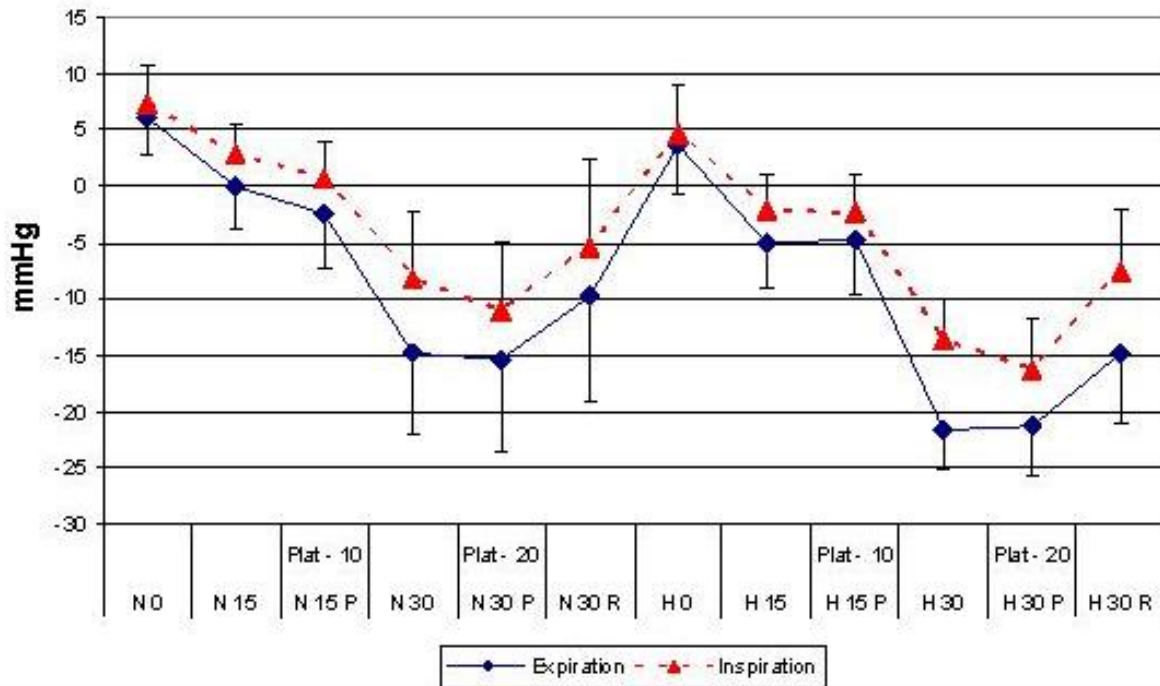


Figure 37 : objectivant les débits caves inférieurs pour les 9 porcs au cours de l'expérimentation durant les 3 phases de pressions abdominales (à gauche porcs hypovolémiques et à droite porcs normovolémiques).

Gradient POD -PIA moyen



Débit Cave Inférieure (n = 9)

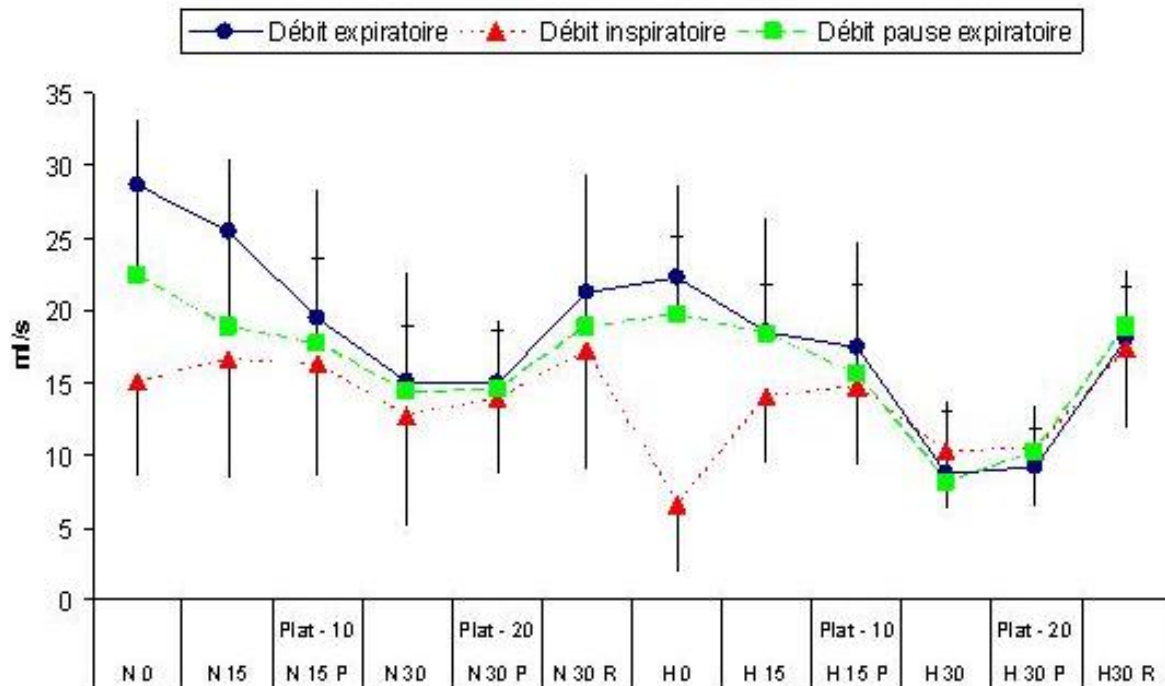


Figure 38 : objectivant le gradient PVC-PIA moyen et le débit cave inférieure pour les 9 porcs. (N: Normovolémie ; H: hémorragie ; R: remplissage ou transfusion ; P: Plat : pression plateau -10 cmH₂O et -20 cmH₂O). Notez que la variation respiratoire du débit cave inférieure disparaît quand le gradient POD-PIA inspiratoire chute au dessous de 0.

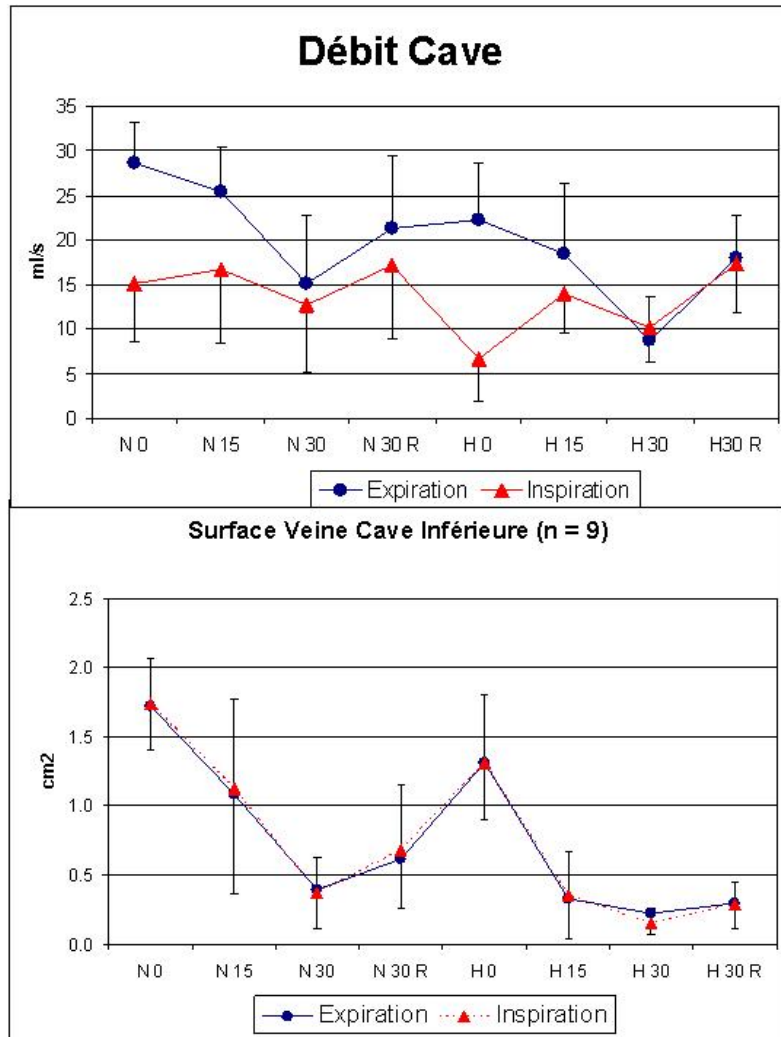


Figure 39 : objectivant les débits et le delta-surface échographique cave inférieure pour les 9 porcs au cours de l'expérimentation (N: Normovolémie ; H: hémorragie ; R: remplissage ou transfusion). Notez l'absence de variations de surfaces de la veine cave inférieure en présence de variations respiratoires de débits à ce niveau.

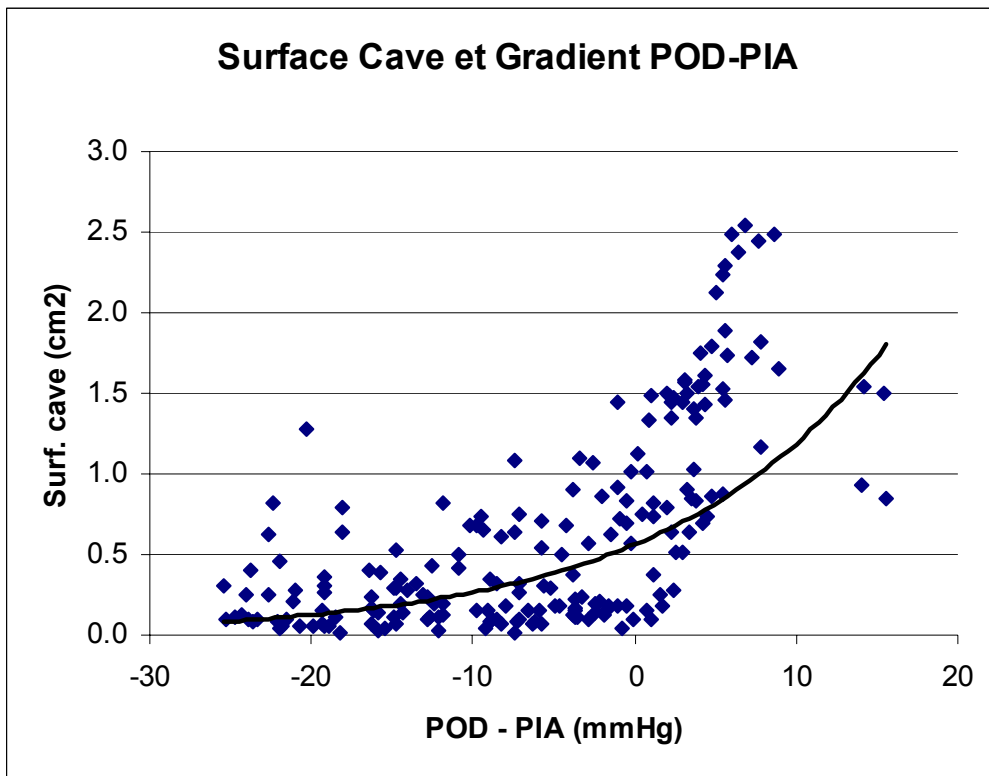


Figure 40 : objectivant la corrélation entre surface (maximale) cave inférieure en fin d'expiration (statique) et gradient PVC-PIA. Notez que la veine cave inférieure a tendance à se fermer lorsque la PIA s'éleve au dessus de la PVC.

Fluid Responsiveness in Intra-Abdominal Hypertension: an Experimental Study

**Didier Jacques¹, Karim Bendjelid², Serge Duperret³, Joëlle Colling³, Vincent Piriou⁴,
Jean-Paul Viale⁵**

- 1- Department of Emergency and Medical Intensive Care, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, France.
- 2- Intensive Care Division, Geneva University Hospitals, Switzerland.
- 3- Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France.
- 4- Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, France.
- 5- ERI 22, Laboratory of Physiology, University Claude Bernard, Lyon, France.

*** Corresponding author E-mail:** didier.jacques@chu-lyon.fr.

Text Words: 3190

Abstract: (296 Words)

Objective: To evaluate the value of indices of fluid responsiveness in a model of intra-abdominal hypertension.

Design and setting: Animal study in a research laboratory.

Subjects: Nine mechanically-ventilated and instrumented pigs prone to normovolaemia and hypovolaemia by blood withdrawal.

Intervention: Abdominal banding increased intra-abdominal pressure to 30 mmHg before fluid loading.

Measurements and main results: Dynamic indices of preload dependence as respiratory variations in stroke volume (SVV), pulse pressure (Δ PP), systolic pressure (SPV, %SPV, Δ up and Δ down) and inferior vena cava area (Δ IVC area), and static indices of preload as mean right atrial pressure (RAP), mean transmural RAP (RAPm-tm), inspiratory and expiratory IVC area, were measured at each step. Five animals in the normovolaemic group and all animals in the hypovolaemic group were fluid responders. Before fluid loading, SVV ($78 \pm 19\%$), Δ PP ($64 \pm 18\%$), SPV (24 ± 5 mmHg), %SPV ($24 \pm 4\%$) and Δ down (13 ± 5 mmHg) were higher in responders than in non responders, whereas RAP (13.5 ± 3.0 mmHg), RAPm-tm (7.1 ± 3.2 mmHg) and inspiratory IVC area (0.22 ± 0.18 cm²) were lower ($p < 0.05$). Δ IVC area was not predictive of fluid responsiveness. Δ PP and SVV were related ($R^2 = 0.87$, $p < 0.0001$) and had the strongest correlation with changes in stroke volume with loading ($R^2 = 0.62$ and 0.61 respectively, $p < 0.0005$). Only changes in Δ PP and SVV with loading were correlated with changes in stroke volume with loading ($R^2 = 0.45$ and 0.31 respectively, $p < 0.05$).

Conclusion:

The present study suggests that in intra-abdominal hypertension, respiratory variations in arterial pressure are indices of fluid responsiveness, even if threshold values identifying responders and non responders might be higher. Δ PP seems more accurate than SPV. Static indices of preload, as RAP, are also useful in the assessment of preload dependence in this setting.

Introduction

Intra-abdominal pressure (IAP) is frequently increased in critically ill patients.¹ The concepts of intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome have emerged for many years and have been increasingly investigated. Recommendations on definitions and treatment guidelines have been recently proposed.^{2,3} IAH has many effects on circulatory function depending on volaemia and pressure level.⁴ In critically ill patients with acute circulatory failure due to IAH, fluid resuscitation could be recommended even if capillary leak may worsen the abdominal compartment syndrome. Indices of fluid responsiveness relying on respiratory variations in arterial pressure or vena cava diameter have been developed in hypovolaemic or septic settings.⁵⁻¹³ However, the predictive value of these indices in patients with IAH is unclear.¹⁴ Indeed, IAH interferes with respiratory variations in arterial pressure, partly because of interactions with pleural pressure. Furthermore, with increasing abdominal pressure, respiratory variations in inferior vena cava output and diameter may disappear due to instauration of abdominal vascular zone conditions.¹⁵ The purpose of this study was to evaluate the interest of indices of fluid responsiveness in IAH. We studied mechanically ventilated healthy pigs submitted to increased IAP under normovolaemic and hypovolaemic conditions, before and after fluid loading.

Materials and methods

Animals and anaesthesia

The experiment was conducted in nine pigs (weight 25-30 kg) according to the guidelines of the animal care committee of Claude Bernard University (Lyon, France). Animals were premedicated with ketamine (15 mg.kg⁻¹) and were anaesthetized with an injection of propofol (1 mg.kg⁻¹) followed by continuous infusion of propofol (100 µg.kg⁻¹.mn⁻¹) and sufentanil (1 µg.kg⁻¹.h⁻¹). After tracheal intubation, pigs were mechanically ventilated (Servo ventilator 900 C-Siemens-Elema AB, Solna, Sweden) in a volume-controlled mode with a FiO₂ of 0.4, a respiratory rate of 18 min⁻¹, an inspiratory:expiratory ratio of 1:2, an end-expiratory pressure of 0 cmH₂O and a tidal volume set in order to maintain the end-expiratory partial pressure of CO₂ within the normal range. This tidal volume was kept constant during the experiment.

A fluid-filled catheter was inserted into a carotid artery to monitor arterial pressure. Another catheter was placed in an internal jugular vein for fluids and drugs administration, and for measurement of right atrial pressure. A pulmonary artery catheter was inserted through the controlateral internal jugular vein into the pulmonary artery to measure pulmonary arterial pressure and pulmonary capillary wedge pressure. An 8-cm air-filled latex cylindrical balloon (Marquette, Boissy St Léger, France) was positioned in the peritoneal cavity via a stab wound to measure abdominal pressure. After medial sternotomy and longitudinal pericardiotomy, ultrasound transit-time flow probes were placed around the aortic root (14 mm A series; Transonic System, Ithaca, NY, USA). The pericardium was then partially closed and suspended in a pericardial cradle. Thoracic drains were inserted in the pleural space. Pleural pressure was recorded with an another air-filled balloon placed in the mediastinal pleural space before closing the chest (Marquette, Boissy St Léger, France). A catheter measuring airway pressure was put at the junction of the tracheal tube. Respiratory flow was measured with a pneumotachograph. All the pressure and flow signals were recorded with a multi-channel recording system (MP 100; Biopac System, Santa Barbara, CA, USA). Transesophageal echocardiography was performed to record the inferior vena cava (IVC) in its retro-hepatic portion (Sonos 1500, Philips Medical System, Andover, MA, USA). Finally, the abdomen was banded with a Velcro belt maintained by three inextensible belts. A large inflatable balloon was placed between these belts to increase IAP in a progressive manner.

Experimental protocol

After the surgical preparation, a 15 mn stabilization period was observed. Under steady-state anaesthesia and normal IAP, circulatory, respiratory and echocardiographic variables were recorded. Then, IAP was increased to 30 mmHg and maintained at this level. New data were recorded after 5 mn and 20 mn at IAP of 30 mmHg. Then, 500 ml of Ringer solution were infused while IAP was kept at 30 mmHg. New data were recorded after fluid loading at IAP of 30 mmHg (normovolaemic stage). The balloon was then deflated to decrease the IAP to its baseline level. Next, hypovolaemia was created by blood withdrawal to a mean arterial pressure of 60 mmHg. After a 15 mn stabilization, the same protocol was realized. IAP was increased to 30 mmHg before another fluid loading (hypovolaemic stage). So, data were recorded under 2 IAP levels (0, 30 mmHg), under 2 volaemic status, and before and after fluid loading at IAP of 30 mmHg.

Measurements and calculations

Heart rate, mean arterial pressure, mean right atrial pressure (RAP), cardiac output, stroke volume, mean pleural pressure, mean intra-abdominal pressure and mean airway pressure were analyzed over 5 consecutive respiratory cycles. Maximal inspiratory and minimal expiratory values of pleural and intra-abdominal pressures were averaged from 3 consecutive breaths, as well as pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), inspiratory airway peak pressure, echocardiographic data and respiratory variations in arterial systolic pressure, pulse pressure and stroke volume. Transmural RAP, transmural PCWP, pulmonary vascular resistance and systemic vascular resistance were calculated with the usual formula. Systolic pressure variations (SPV) were split into its 2 components, Δ_{up} and Δ_{down} , after comparison with systolic pressure recording during apnea. SPV was also expressed relatively to systolic pressure (SP) maximal value according to the following formula⁴: $\%SPV = (SPV/\text{maximal SP}) \times 100$. Pulse pressure variations (ΔPP) and stroke volume variations (SVV) were calculated as previously described. IVC was analyzed 1 cm before the junction with the supra-hepatic vein. As because of IAH, IVC circular shape moved to a roughly triangular or elliptic shape, IVC areas instead of IVC diameters were measured at different IAP levels for comparison. Respiratory variations in IVC area were expressed as absolute differences between inspiratory and expiratory values [(I – E) IVC area], and also relatively to its mean value according to the following formula: $\Delta IVC \text{ area} = [\text{inspiratory area} - \text{expiratory area}/(\text{inspiratory area} + \text{expiratory area})/2] \times 100$.

Statistical analysis

All values are shown as mean \pm SD. Analysis of variance for repeated measures with Newman-Keuls post-hoc transformation was used to characterize the effects of IAP and volaemia on the circulatory and respiratory parameters. We considered pigs to be fluid responders if their stroke volume (SV) increased by 15% or more with volume expansion. Indices of fluid responsiveness were compared with a Mann-Whitney test. Then, receiver operating characteristic (ROC) curves were generated for these parameters. Finally, changes in SV with loading were compared to these indices and to their changes with loading by a simple linear regression analysis. Significance was considered for $p < 0.05$.

Results

Effects of alterations in IAP and volaemia on circulatory, respiratory and intra-abdominal variables (table 1)

In the normovolaemic group, a significant decrease in stroke volume was observed at IAP of 30 mmHg, where as transmural PCWP and mean arterial pressure increased non significantly. Transmural right atrial pressure and pulmonary vascular resistance increased significantly. After blood withdrawal and return to baseline IAP, transmural filling pressures, stroke volume and mean arterial pressure decreased compared to the normovolaemic group, as expected. Then, after IAP was raised to 30 mmHg, transmural filling pressures and stroke volume remained unchanged, where as mean arterial pressure and systemic vascular resistance increased significantly. In both volaemic groups, airway and pleural pressures followed IAP progressive increase, reflecting an alteration in thoraco-pulmonary compliance. IAP increased more during inspiration at IAP of 30 mmHg than at baseline IAP.

Effects of alterations in IAP and volaemia on respiratory variations in arterial pressure and stroke volume (table 2)

In the normovolaemic group, systolic pressure variations increased with IAP. They were also higher with hypovolaemia at baseline IAP. Then, with increasing IAP, there was no more significant difference in SPV between normo and hypovolaemic groups. However, when SPV were expressed relatively to maximal systolic pressure (%SPV), they remained higher in hypovolaemia whatever the IAP. Alterations in SPV with IAP were mainly due to Δ_{up} increase. As expected, at baseline IAP, Δ_{down} was more pronounced under hypovolaemia than normovolaemia. It remained statistically different at IAP of 30 mmHg. Δ_{PP} increased with IAH whatever the volaemic group (figure 1). However, hypovolaemic group had higher Δ_{PP} than normovolaemic group whatever the IAP. Changes in SVV with IAP or volaemia mimicked Δ_{PP} modulations. SVV and Δ_{PP} were strongly related ($R^2 = 0.87$, $p < 0.0001$, figure 2).

SPV and Δ_{up} were correlated with pleural pressure rise with inspiration ($\Delta_{pleural}$ pressure, $R^2 = 0.42$ and 0.47 respectively, $p < 0.0001$), where as no correlation was found between Δ_{down} and $\Delta_{pleural}$ pressure ($R^2 = 0,01$, $p > 0.10$). %SPV, Δ_{PP} and SVV were also less influenced ($R^2 = 0.29$, 0.19 and 0.28 respectively, $p < 0.005$).

Effects of alterations in IAP and volaemia on inferior vena cava area and its respiratory variations (table 2)

As IAP increased, IVC area decreased during both inspiration and expiration. At baseline IAP, areas were smaller in hypovolaemia than in normovolaemia. At IAP of 30 mmHg the difference did not reach significance. So, IVC area reduction was influenced by the combined effects of IAH and hypovolaemia. Absolute and relative respiratory variations in IVC area were limited, whatever the IAP level or the volaemic status. Δ IVC area was significantly reduced under hypovolaemia and IAH, as IVC area decreased during inspiration relatively more in that case.

Effects of fluid loading on circulatory variables (table 3)

Fluid loading at IAP of 30 mmHg was performed in all pigs under normovolaemia and in 7 pigs under hypovolaemia. It increased right and left ventricular transmural filling pressures, and stroke volume in both volaemic groups. Effects on heart rate and mean arterial pressure were significant only under hypovolaemia.

Effects of fluid loading on respiratory variations in arterial pressure, stroke volume and inferior vena cava area (table 4 and figure 1)

In normovolaemic pigs, fluid loading did not change significantly respiratory variations in systolic pressure, Δ up, Δ down, Δ PP or SVV. On the contrary, in hypovolaemic pigs, SPV, %SPV, Δ down, Δ PP and SVV decreased significantly. Δ up was unchanged. In both volaemic groups, changes in IVC area or respiratory variations in IVC area were not statistically significant.

Indices of fluid responsiveness (tables 5 and 6, and figure 3)

A positive fluid response was present in 5 normovolaemic pigs out of 9, and in the 7 hypovolaemic pigs in which fluid loading was performed, resulting in 4 non responders and 12 responders. Before loading, responders had lower right and left ventricular filling pressures, lower cardiac output and stroke volume, higher SPV, %SPV, Δ down, Δ PP and

SVV. Inspiratory IVC area was smaller but respiratory variations in IVC area were not predictive of fluid responsiveness. ROC curves data show that areas for all these parameters were between 0.85 and 0.96. These areas could not be compared statistically because of an insufficient number of data. Furthermore, results concerning PCWP must be interpreted cautiously as PCWP could not be measured in 2 non responders.

Changes in stroke volume with loading were strongly correlated with pre-loading stroke volume, Δ PP, SVV and cardiac output values ($R^2 = 0.72, 0.62, 0.61$ and 0.60 respectively, $p < 0.0005$, figure 3). They were less correlated with pre-loading %SPV, transmural RAP, and SPV ($R^2 = 0.47, 0.27,$ and 0.26 respectively, $p < 0.05$). Changes in stroke volume with loading were also correlated with changes in Δ PP and SVV with loading ($R^2 = 0.45$ and 0.31 respectively, $p < 0.05$), but were not correlated with other changes in fluid responsiveness indices with loading (except changes in cardiac output with loading but these 2 variables are mathematically coupled).

In the normovolaemic group, among non responders, Δ PP changed non significantly from $22 \pm 3\%$ at baseline IAP to $37 \pm 15\%$ at IAP of 30 mmHg, where as among responders, Δ PP changed from $23 \pm 10\%$ at baseline IAP to $61 \pm 21\%$ at IAP of 30 mmHg ($p < 0.005$ vs baseline IAP).

Discussion

In mechanically ventilated healthy pigs with intra-abdominal hypertension, the present study shows that respiratory variations in arterial pressure are still accurate indices of fluid responsiveness. However, threshold value discriminating responders and non responders could be modified by IAH. Our results also suggest that, conversely to normal intra-abdominal pressure setting, right atrial pressure and pulmonary capillary wedge pressure could be useful in the assessment of preload dependence in the setting of IAH.

Fluid therapy is a major issue in critical care. Volume expansion is often required in patients with acute circulatory failure but can be harmful because of overload or other side effects.¹⁶ In the past, fluid resuscitation was based on the assessment of ventricular filling pressures as RAP and PCWP,¹⁷⁻¹⁸ or ventricular volumes.¹⁹ More recently, the emergence of the concept of

fluid responsiveness shifted the evaluation of preload to the assessment of preload dependence. In fact, static indices of preload as cardiac filling pressures appeared to be less accurate than dynamic indices to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the intensive care unit or in the operating room.^{20,21} These dynamic indices are based on interactions between respiratory and circulatory functions. Stroke volume varies with the respiratory cycle following venous return modulations. In case of preload dependence, these fluctuations are more pronounced. They are transmitted to arterial pressure. Thus, systolic pressure variations were the first to be studied in hypovolaemic and septic models.⁵⁻⁸ Then, pulse pressure variations in septic patients were proved to be more accurate than SPV.⁹ Echocardiography was also used to predict fluid responsiveness in septic shock through an assessment of SVV using aortic flow Doppler velocity,^{22,23} or an analysis of the respiratory variations in IVC diameters.^{12,13} However, the straightforward interpretation of these indices have been recently questioned. For example, thoraco-pulmonary compliance or tidal volume^{24,25} can interfere with the magnitude of heart-lung interactions and the interest of these indices as preload responsiveness predictors in these settings. In a previous study, our group also showed that in mechanically ventilated pigs, IAH affected respiratory variations in arterial pressure.^{14,26} Several mechanisms were suggested. First, IAH increases mean intrathoracic pressure, reducing venous return and generating upstream blood redistribution and relative intrathoracic hypovolaemia. Second, IAH increases inspiratory pleural pressure rise and respiratory pleural pressure swing, impeding more inspiratory venous return and amplifying preload and so SV respiratory variations for a same volaemia and a same tidal volume. Third, as pleural pressure is transmitted to the intrathoracic aorta, inspiratory pleural pressure rise increases inspiratory diastolic aortic pressure and pushed inspiratory systolic pressure up, generating higher Δ up for a same stroke volume. In this previous study, hypovolaemia amplified IAH-induced respiratory variations in arterial pressure. As no fluid loading was done, the fluid responsiveness predictive value of these indices remained questionable.

In the present study, before loading, circulatory changes induced by marked IAH were similar to those described previously.⁴ Stroke volume decreased with IAH and hypovolaemia, where as transmural left filling pressure did not change. In the normovolaemic group, transmural right filling pressure and pulmonary vascular resistance increased significantly with IAH, suggesting right ventricular afterload increase. This latter could mask decrease in preload. In the hypovolaemic group, mean arterial pressure and systemic vascular resistance increased

significantly with IAH, where as stroke volume decreased slightly, suggesting left ventricular afterload increase. Then, with loading, filling pressures and stroke volume increased as a mean in both groups. Normovolaemic animals split into responders and non responders, suggesting that relative hypovolaemia was created by IAH in some animals. As expected, in the hypovolaemic group, all animals were fluid responders. In both groups, respiratory variations in arterial pressure were more pronounced with IAH. However, they were still predictive of fluid responsiveness. SPV, %SPV, Δ down and Δ PP were significantly higher in responders. Among these indices, pre-loading Δ PP had the strongest correlation with changes in SV with loading. Furthermore, changes in Δ PP with loading were the only ones to be correlated with changes in SV with loading. Δ PP could be more closely related to changes in SV than SPV because of its lesser dependence on IAH-induced pleural pressure swing. Indeed, Δ PP mostly reflected SVV. In this study, a Δ PP value of 41% separated responders and non responders, suggesting that Δ PP threshold value identifying responders and non responders could be higher in case of IAH. However, Δ PP values in normovolaemic pigs at baseline IAP ($23 \pm 9\%$) were much higher than in humans, so that straight extrapolation to clinical practice could be hazardous. Nevertheless, even among non responders in the normovolaemic group, an increase in Δ PP was observed after increasing IAP. So, IAP could interfere on Δ PP independently of relative hypovolaemia. Indeed, an IAH-induced increase in right ventricular afterload has already been shown, resulting in an increase in respiratory variations in right ventricular stroke volume,^{27,28} a situation where the predictive value of Δ PP to detect preload dependence has been questioned.²⁹ In our study, SPV were more influenced by IAP than Δ PP through the relations between IAP, pleural pressure and Δ up. Thus, SPV threshold value identifying responders and non responders are likely to be higher in IAH.

In the present study, static indices of preload as RAP or transmural RAP also predict fluid responsiveness. These findings are not in line with previous studies on septic patients where RAP was not a good index of preload dependence.^{7,8} We do not have clear explanations but our model was different. Hypovolaemia was induced by IAH and blood withdrawal, and haemorrhage was severe enough to decrease mean arterial pressure around 60 mmHg at baseline IAP. In septic shocks, diastolic function can be altered, affecting relation between volaemia, right ventricular filling pressures, right ventricular end-diastolic volume, and the degree of end-diastolic myocardial fibre stretch (the true preload).^{30,31} We can presume that in our model, RAP is less affected by potential relaxation or compliance disturbances and reflect more accurately preload than in septic shock.

Finally, in our study, respiratory variations in IVC area were limited and not predictive of fluid responsiveness. These findings also contradict previous results in sepsis. In fact, 2 studies showed that in mechanically-ventilated septic shock patients, respiratory variations in IVC diameter reflected preload dependence.^{12,13} In those studies, IVC diameter increased more with inspiration in fluid responders than in non responders. In the present experiment, respiratory variations in IVC diameter or area were not affected by volaemia even at baseline IAP. Only absolute IVC areas decreased with increasing IAP as already reported.^{32,33} Furthermore, we observed an opposite pattern in hypovolaemic animals at IAP of 30 mmHg, as IVC area decreased with inspiration rather than increased. This was probably due to 2 combined phenomena: a hypovolaemia-induced low intramural IVC pressure, and an IAH-induced extramural pressure increase during inspiration. Globally, in our study, IVC appeared as a relatively stiff conduit. Different hypothesis might explain these contradictory results. Once again, our model was different (haemorrhagic shock in pigs with IAH versus septic shock in humans). Differences in IVC vascular tone, IVC compliance, or anatomic relations with surrounding organs as the liver might be evoked. Nevertheless, further studies in humans with hypovolaemic shock are required to ascertain these hypothesis.

In conclusion, our findings suggest that in presence of intra-abdominal hypertension, respiratory variations in arterial pressure remain indices of fluid responsiveness. Among them, ΔPP seems the more accurate. IAP might increase threshold values identifying responders and non responders, but this concerns more systolic pressure variations than ΔPP . Static indices of preload as right atrial pressure also appear useful to detect preload dependence. Respiratory variations in inferior vena cava area are not predictive of fluid responsiveness in this setting.

References:

1. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Bihari D, Innes R, Cohen J, Singer P, Japiassu A, Kurtop E, De Keulenaer BL, Daelemans R, Del Turco M, Cosimini P, Ranieri M, Jacquet L, Laterre PF, Gattinoni L. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 822-9.
2. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Johansson K, Kolkman K, Wilmer A. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1722-32.
3. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R, D'Amours S, Wendon J, Hillman K, Wilmer A. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33: 951-62.
4. Vivier E, Metton O, Piriou V, Lhuillier F, Cottet-Emard JM, Branche P, Duperret S, Viale JP. Effects of increased intra-abdominal pressure on central circulation. *Br J Anaesth* 2006; 96: 701-7.
5. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987; 67: 498-502.
6. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 170-4.
7. Perel A. Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1309-10.
8. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313-21.
9. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-8.
10. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 46-53.

11. Bennett-Guerrero E, Kahn RA, Moskowitz DM, Falcucci O, Bodian CA. Comparison of arterial systolic pressure variation with other clinical parameters to predict the response to fluid challenges during cardiac surgery. *Mt Sinai J Med* 2002 ; 69 : 96-100.
12. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, Vieillard-Baron A. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1740-6.
13. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1834-7.
14. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, Annat G, Bendjelid K, Viale JP. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 2007; 33: 163-71.
15. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1961-72.
16. Anonymous. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-60.
17. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med* 1981; 9: 437-43.
18. Magder S. More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998; 24: 651-3.
19. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, Aukburg SJ, Berlin JA. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 1994; 81: 376-87.
20. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 984-9.
21. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients. A critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121 : 2000-8.
22. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; 119: 867-73.
23. Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, Andrejak M. Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1729-33.
24. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 1989; 15: 368-71.

25. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; 31: 517-23.
26. Pelosi P, Calzia E, Asfar P. It's time to measure intra-abdominal pressure to optimize hemodynamics! *Intensive Care Med* 2007; 33: 6-8.
27. Kitano Y, Takata M, Sasaki N, Zhang Q, Yamamoto S, Miyasaka K. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1651-6.
28. Alfonsi P, Vieillard-Baron A, Coggia M, Guignard B, Goeau-Brissonnière O, Jardin F, Chauvin M. Cardiac function during intraperitoneal CO₂ insufflation for aortic surgery: a transesophageal echocardiographic study. *Anesth Analg* 2006; 102: 1304-10.
29. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1734-9.
30. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 550-4.
31. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 553-60.
32. Wachsberg RH, Sebastiano LS, Levine CD. Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure. *Abdom Imaging* 1998; 23: 99-102.
33. Wachsberg RH. Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure: sonographic observations. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 217-22.

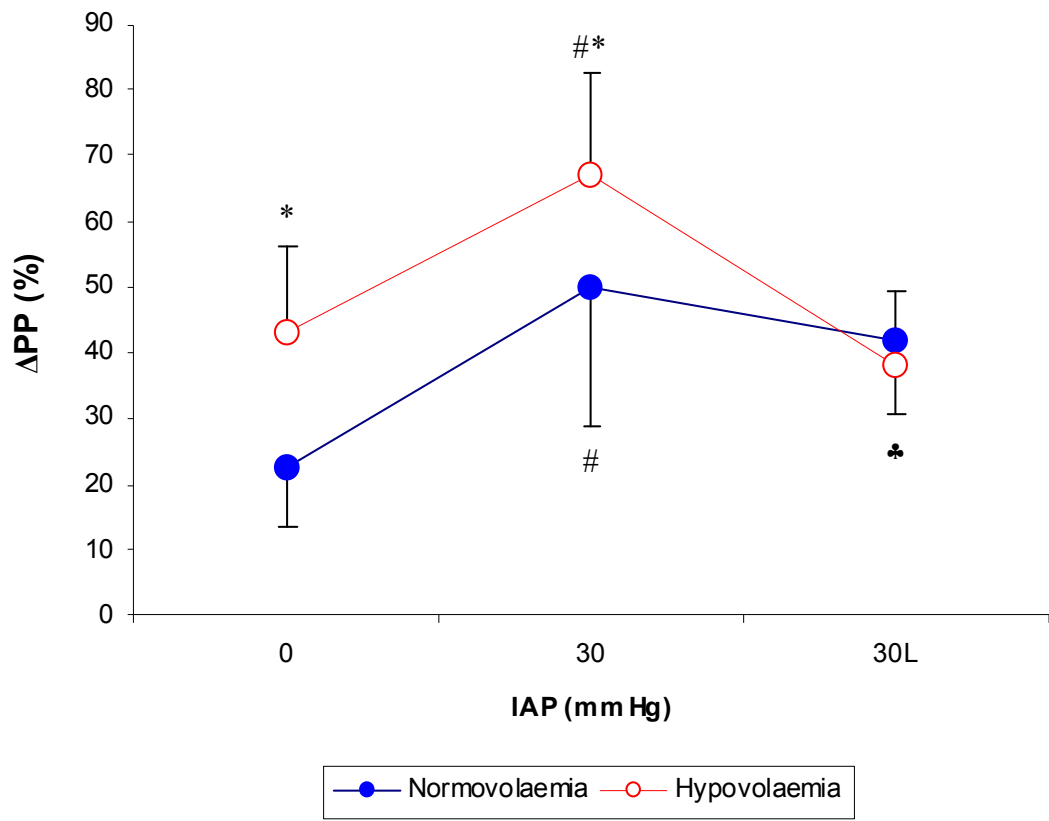


Figure 1

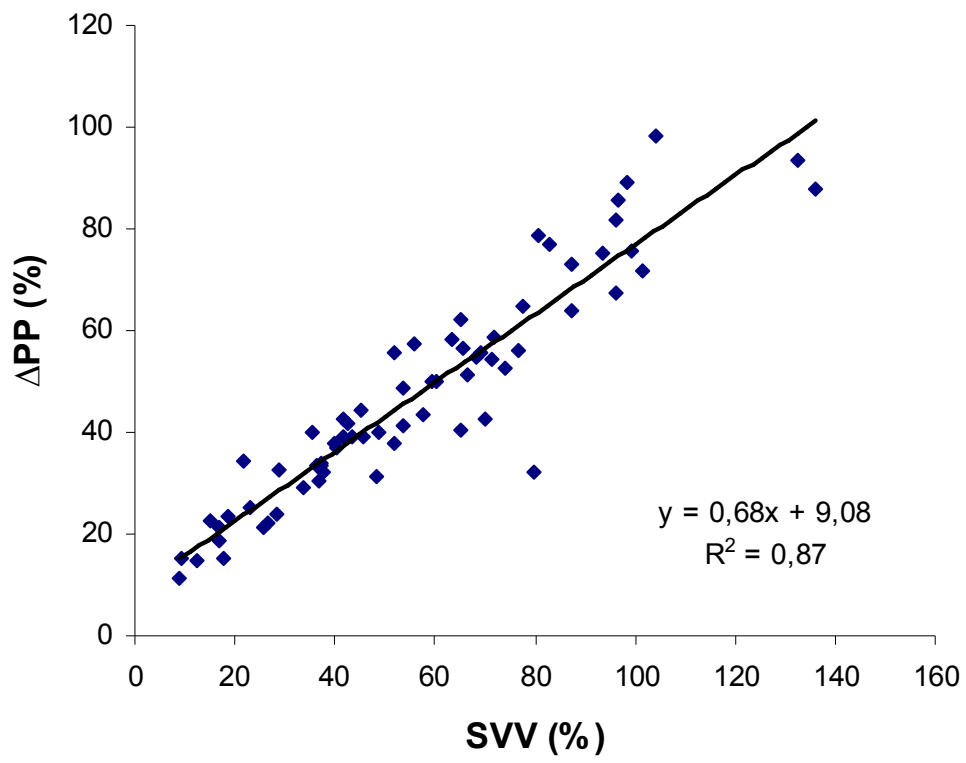


Figure 2

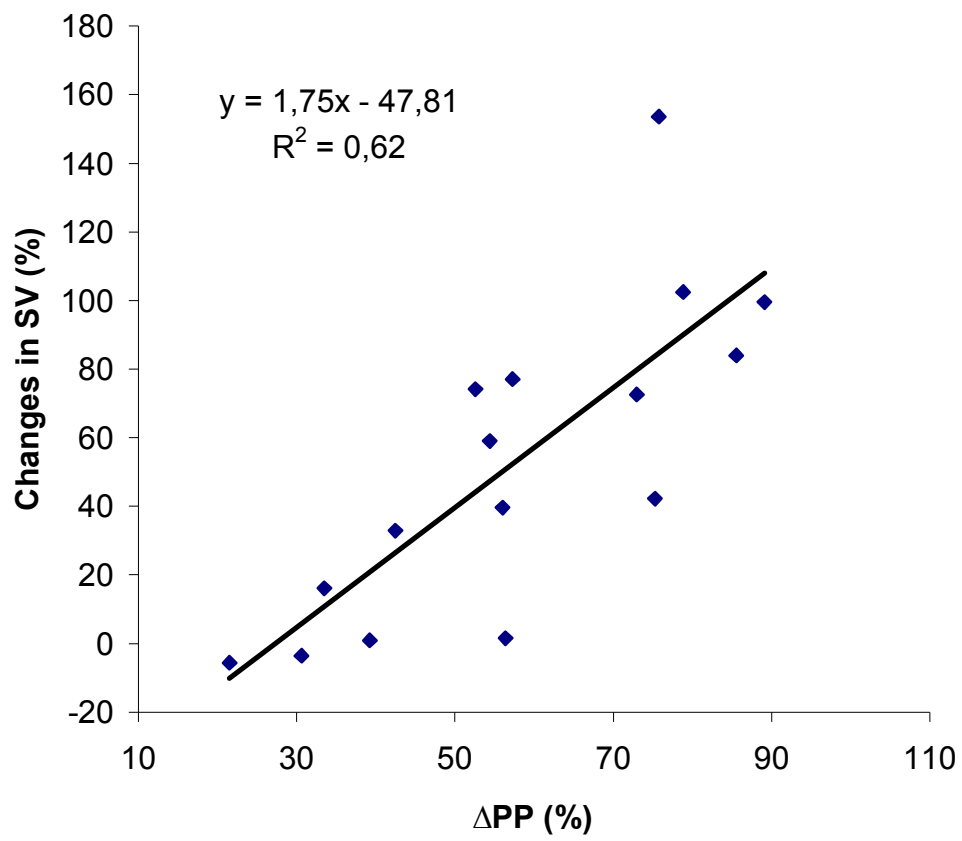


Figure 3

Table 1: Effects of alterations in IAP and volaemia on circulatory, respiratory and intra-abdominal parameters:

IAP (mmHg)	0	30
HR (/mn)		
Normovolaemic	105 ± 28	110 ± 19
Hypovolaemic	142 ± 28*	145 ± 20*
MAP (mmHg)		
Normovolaemic	75.3 ± 9.5	80.5 ± 13.7
Hypovolaemic	50.0 ± 11.5*	64.9 ± 11.1 ^{#*}
RAPm-tm (mmHg)		
Normovolaemic	7.8 ± 3.7	11.0 ± 5.6 [#]
Hypovolaemic	4.9 ± 4.3*	6.4 ± 4.3*
PCWP-tm (mmHg)		
Normovolaemic	10.1 ± 3.6	11.7 ± 4.5
Hypovolaemic	6.4 ± 2.5*	6.3 ± 2.6*
SV (ml)		
Normovolaemic	17.5 ± 4.3	14.0 ± 4.7 [#]
Hypovolaemic	8.5 ± 2.9*	8.0 ± 3.2*
SVR (dynes.s.cm⁻⁵)		
Normovolaemic	3052 ± 872	3653 ± 1401
Hypovolaemic	3194 ± 1354	4440 ± 2158 [#]
PVR (dynes.s.cm⁻⁵)		
Normovolaemic	678 ± 230	1383 ± 962 [#]
Hypovolaemic	1147 ± 550	2541 ± 2239
Airway peak pressure (cmH₂O)		
Normovolaemic	27.7 ± 3.5	58.3 ± 8.0 [#]
Hypovolaemic	29.5 ± 3.3	56.5 ± 9.3 [#]
ΔPleural pressure (mmHg)		
Normovolaemic	4.4 ± 2.3	18.1 ± 10.7 [#]
Hypovolaemic	5.9 ± 4.4	17.7 ± 11.3 [#]
ΔIAP (mmHg)		
Normovolaemic	1,8 ± 0,7	5,9 ± 3,4 [#]
Hypovolaemic	1,5 ± 1,0	5,7 ± 4,1 [#]

Definition of abbreviations: ΔIAP = (maximal inspiratory intra-abdominal pressure – minimal expiratory intra-abdominal pressure); ΔPleural pressure = (maximal inspiratory pleural pressure – minimal expiratory pleural pressure); HR = heart rate; MAP = mean arterial pressure; PCWP-tm = transmural pulmonary capillary wedge pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; RAPm-tm = transmural mean right atrial pressure; SV = stroke volume; SVR = systemic vascular resistance.

[#] : p<0.05 vs IAP 0; * : p<0.05 vs normovolaemic.

Table 2: Effects of alterations in IAP and volaemia on respiratory variations in arterial pressure, stroke volume and inferior vena cava area:

IAP (mmHg)	0	30
SPV (mmHg)		
Normovolaemic	7 ± 3	21 ± 5 [#]
Hypovolaemic	11 ± 5*	24 ± 6 [#]
%SPV (%)		
Normovolaemic	8 ± 3	19 ± 5 [#]
Hypovolaemic	15 ± 5*	25 ± 4 ^{#*}
Δup (mmHg)		
Normovolaemic	2 ± 3	13 ± 4 [#]
Hypovolaemic	0 ± 4	9 ± 5 [#]
Δdown (mmHg)		
Normovolaemic	6 ± 5	8 ± 5
Hypovolaemic	12 ± 7*	16 ± 6*
ΔPP (%)		
Normovolaemic	23 ± 9	50 ± 23 [#]
Hypovolaemic	43 ± 13*	68 ± 20 ^{#*}
SVV (%)		
Normovolaemic	21 ± 13	57 ± 26 [#]
Hypovolaemic	49 ± 15*	99 ± 24 ^{#*}
Expiratory IVC area (cm²)		
Normovolaemic	1.72 ± 0.33	0.44 ± 0.26 [#]
Hypovolaemic	1.31 ± 0.41*	0.23 ± 0.16 [#]
Inspiratory IVC area (cm²)		
Normovolaemic	1.74 ± 0.33	0.41 ± 0.25 [#]
Hypovolaemic	1.31 ± 0.49*	0.15 ± 0.11 [#]
(I – E) IVC area (cm²)		
Normovolaemic	0.02 ± 0.10	-0.03 ± 0.25
Hypovolaemic	0.00 ± 0.10	-0.08 ± 0.06
ΔIVC area (%)		
Normovolaemic	1 ± 6	-13 ± 56
Hypovolaemic	-2 ± 10	-47 ± 19 ^{#*}

Definition of abbreviations: ΔIVC area = [inspiratory area – expiratory area/(inspiratory area + expiratory area)/2] × 100; ΔPP = pulse pressure variations; (I – E) = inspiratory – expiratory; IVC = inferior vena cava; SPV = systolic pressure variations; %SPV = (SPV/maximal systolic pressure) × 100; SVV = stroke volume variations.

[#] : p<0.05 vs IAP 0; * : p<0.05 vs normovolaemic.

Table 3: Effects of loading at IAP of 30 mmHg on circulatory parameters:

	Before loading	After loading
HR (/mn)		
Normovolaemic	121 ± 28	118 ± 23
Hypovolaemic	149 ± 27*	124 ± 19*
MAP (mmHg)		
Normovolaemic	91.6 ± 9.0	102.7 ± 16.3
Hypovolaemic	73.6 ± 8.8*	98.3 ± 25.5*
RAPm-tm (mmHg)		
Normovolaemic	10.9 ± 6.7	16.8 ± 7.7*
Hypovolaemic	7.2 ± 3.5	14.8 ± 5.2*
PCWP-tm (mmHg)		
Normovolaemic	11.0 ± 4.1	15.3 ± 4.3*
Hypovolaemic	7.2 ± 2.7	14.5 ± 8.2
SV (ml)		
Normovolaemic	13.7 ± 5.2	17.1 ± 4.4*
Hypovolaemic	10.0 ± 2.5*	16.5 ± 3.3*

See table 1 for abbreviations.

* : p<0.05 vs normovolaemic; * : p<0.05 vs IAP 30 before loading.

Table 4: Effects of loading at IAP of 30 mmHg on respiratory variations in arterial pressure, stroke volume and inferior vena cava area:

	Before loading	After loading
SPV (mmHg)		
Normovolaemic	23 ± 5	22 ± 6
Hypovolaemic	26 ± 4	22 ± 6*
%SPV (%)		
Normovolaemic	19 ± 4	17 ± 4
Hypovolaemic	26 ± 3*	18 ± 5*
Δup (mmHg)		
Normovolaemic	11 ± 3	13 ± 4
Hypovolaemic	8 ± 6	13 ± 4
Δdown (mmHg)		
Normovolaemic	8 ± 5	7 ± 1
Hypovolaemic	16 ± 4*	9 ± 3*
ΔPP (%)		
Normovolaemic	50 ± 22	42 ± 11
Hypovolaemic	67 ± 16*	38 ± 11*
SVV (%)		
Normovolaemic	60 ± 26	48 ± 20
Hypovolaemic	81 ± 16*	45 ± 17*
Expiratory IVC area (cm²)		
Normovolaemic	0.44 ± 0.26	0.62 ± 0.37
Hypovolaemic	0.28 ± 0.16	0.33 ± 0.18*
Inspiratory IVC area (cm²)		
Normovolaemic	0.41 ± 0.25	0.59 ± 0.40
Hypovolaemic	0.18 ± 0.11	0.31 ± 0.17*
(I – E) IVC area (cm²)		
Normovolaemic	-0.03 ± 0.25	-0.03 ± 0.18
Hypovolaemic	-0.10 ± 0.07	-0.01 ± 0.15
ΔIVC area (%)		
Normovolaemic	-13 ± 56	-11 ± 27
Hypovolaemic	-43 ± 17	-9 ± 42

See table 2 for abbreviations.

* : p<0.05 vs normovolaemic; * : p<0.05 vs IAP 30 before loading.

Table 5: Indices of fluid responsiveness:

	Non Responders	Responders	p
RAPm (mmHg)	20.6 ± 7.4	13.5 ± 3.0	<0.05
RAPm-tm (mmHg)	15.4 ± 4.7	7.1 ± 3.2	<0.05
PCWP (mmHg)	15.8 ± 1.6	8.0 ± 3.7	0.05
PCWP-tm (mmHg)	16.1 ± 1.4	7.6 ± 4.4	0.05
CO (ml/s)	34.0 ± 7.8	22.7 ± 5.5	<0.05
SV (ml)	16.6 ± 2.6	10.6 ± 4.1	<0.05
SPV (mmHg)	18 ± 3	24 ± 5	<0.05
%SPV (%)	17 ± 3	24 ± 4	<0.05
Δup (mmHg)	12 ± 2	11 ± 6	>0.10
Δdown (mmHg)	6 ± 4	13 ± 5	<0.05
ΔPP (%)	37 ± 15	64 ± 18	<0.05
SVV (%)	42 ± 17	78 ± 19	<0.05
Inspiratory IVC area (cm²)	0.49 ± 0.26	0.22 ± 0.18	<0.05

Definition of abbreviations: CO = cardiac output; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; RAPm = mean right atrial pressure; see tables 1 and 2 for other abbreviations.

Table 6: ROC curves data:

	Area (mean ± SD)	p	Cut-off
RAPm-tm (mmHg)	0.90 ± 0.10	0.02	14.4
SV (ml)	0.94 ± 0.07	0.01	14.7
SPV (mmHg)	0.90 ± 0.08	0.02	22
%SPV (%)	0.92 ± 0.07	0.02	22
Δup (mmHg)	0.43 ± 0.14	0.70	-
Δdown (mmHg)	0.86 ± 0.10	0.04	13
ΔPP (%)	0.89 ± 0.10	0.03	41
SVV (%)	0.93 ± 0.07	0.01	67
Inspiratory IVC area (cm²)	0.85 ± 0.10	0.04	0.33

See tables 1 and 2 for abbreviations.

Figures Legends,

Figure 1: Effects of alterations in IAP and volaemia on Δ PP. Definitions of abbreviations: 30L = IAP of 30 mmHg after fluid loading. [#] : p<0.05 vs IAP 0; * : p<0.05 vs normovolaemia; * : p<0.05 vs IAP 30.

Figure 2: Linear regression analysis between Δ PP and SVV.

Figure 3: Relation between changes in stroke volume with loading and Δ PP before loading at IAP of 30 mmHg.

VIII CONCLUSION GENERALE

La surveillance d'un certain nombre de paramètres hémodynamiques lors d'un état de choc est indispensable chez tout patient de soins intensifs. Le but de cette thèse était d'étudier les intérêts et les limites de divers indices dynamiques de RRV chez des patients ventilé mécaniquement en réanimation.

Les indices dynamiques ont été proposés comme indices de RRV il y a un quart de siècle dans une étude préliminaire non publiée [331]. Depuis cette date, l'idée a traversé l'atlantique et Perel et coll ont été les premiers à démontrer, sur un modèle animal, l'intérêt de la Δ PAS et sa composante « Δ down » pour évaluer la précharge dépendance. Il y a dix ans Tavernier et al, ont objectivé de façon élégante la supériorité de ces paramètres sur des indices statiques chez des patients sous anesthésie générale [199]. Aussitôt, plusieurs équipes européennes ont proposé d'autres indices dynamiques, traduisant directement [40, 200, 201, 206, 235, 269] ou indirectement [56, 203, 204, 205, 257] les variations respiratoires du VES.

Dans la première partie de ce travail, nous avons pu objectiver que les indices dynamique sont largement et en toute circonstance meilleurs que les marqueurs statiques pour prédire la RRV. Chez les patients profondément sédatisés et sous VMPP, nous avons aussi proposé de nouveaux indices classiques et non invasifs à travers l'étude du Δ PEP et du Δ PP plethysmographiques respectivement. Ces indices pourraient dans l'avenir être des marqueurs affichés automatiquement par des appareils de monitorages au lit du malade comme c'est le cas déjà pour le Δ PP et le SVV. Notre travail a aussi confirmé que des indices statiques comme la PVC et la Papo n'étaient pas de bon prédicteurs de l'augmentation du débit cardiaque après RV chez les patients de réanimation. Par ailleurs, dans l'avenir, il serait également intéressant d'examiner les signaux Δ PEP par des analyses de phases et des traitements de transformées de Fourier pour extraire des nouveaux marqueurs moyennés et indexés aux fréquences cardiaques (intervalles RR) s'affranchissant du baroreflex et des ondes de Mayer. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que des conditions fondamentales sont nécessaires pour permettre l'utilisation des interactions cœur-poumon pour dériver les différents indices de remplissages dynamiques. En effet, le rythme cardiaque doit être régulier, le VT insufflé par le respirateur

supérieur à 8 ml/kg, et la sédation assez profonde pour que le patient soit dans l'impossibilité de déclencher le ventilateur [5, 236].

Dans la seconde partie de ce travail qui était consacré aux limites des indices dynamiques comme prédicteurs de la RRV dans des modèles animaux, nous avons objectivé que l'influence de la ventilation et de la magnitude du V_T sur la validité des indices dynamiques ne se rencontraient que sur des poumons atteints de SDRA avec une compliance basse. De plus, les résultats de notre travail admettent que le niveau de FR pourrait aussi avoir un impact sur la précision de ces marqueurs par le biais d'une diminution du temps inspiratoire accompagnant l'augmentation de la FR (index fréquence cardiaque/FR).

Par ailleurs dans le second travail sur notre modèle porcin en choc hémorragique nous avons démontré que si certains indices dynamiques comme le ΔPP , la composante « Δ_{down} » du ΔPAS et le SVV restaient valides dans des conditions d'hypertension abdominale, ce n'était pas le cas pour les variations respiratoires des dimensions de la VCI. En effet, les variations respiratoires du diamètre ou de la surface VCI étaient dans nos travaux incapables de discriminer R de NR à un RV, et cela que ce soit chez des animaux hypovolémiques ou normovolémiques et/ou présentant une PIA basse ou élevée. Ces résultats décevants pour l'indice dynamique cave inférieure peuvent s'expliquer par une compliance veineuse basse de l'animal étudiée.

Bien que largement étudiés ces vingt dernières années, les indices dynamiques de la RRV sont des marqueurs qui ont été évalués chez un nombre restreint de patients. En effet, parmi les études cliniques citées dans cette thèse, le nombre de patients s'étale de 14 à 71 avec une médiane de 22 patients. De ce fait, des investigations cliniques futures devront préciser quelle est la place de ces nouvelles méthodes chez des patients présentant des pathologies variés pouvant peser sur les interactions cœur-poumons sous VMPP. En effet, l'hypertension abdominale avec ses rapports étroits avec la veine cave inférieure, la ventilation à V_T réduit-FR élevée et ses rapports étroits avec la pression transpulmonaire ainsi que probablement le rôle des vasopresseurs mixtes sur le RVen et la post charge devront être étudiés plus abondamment dans l'avenir.

REFERENCES:

1. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG: Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988, 116(1 Pt 1):103-112.
2. Wagner JG, Leatherman JW: Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 1998, 113(4):1048-1054.
3. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA: End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 1992, 127(7):817-821.
4. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD: The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000, 90(2):351-355.
5. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003, 29(3):352-360.
6. Michard F, Teboul JL: Predicting fluid responsiveness in ICU patients : a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002, 121(6):2000-2008.
7. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007, 35(1):64-68.
8. Magder S, Lagonidis D: Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care* 1999, 14(4):164-171.
9. De Backer D: Can passive leg raising be used to guide fluid administration? *Crit Care* 2006, 10(6):170.
10. Heenen S, De Backer D, Vincent JL: How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care* 2006, 10(4):R102.
11. Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K: Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 2005, 33(12):2757-2762.
12. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL: Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med* 2007, 33(7):1125-1132.
13. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006, 34(5):1402-1407.

14. Starling E: The linacre lecture on the law of the heart given at cambridge, 1915, London: Longmans, Green and CO edn; 1918.
15. Guyton AC, Richardson TQ, Langston JB: Regulation of cardiac output and venous return. *Clin Anesth* 1964, 3:1-34.
16. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR: Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 1990, 98(6):1450-1454.
17. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP: Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock [see comments]. *Intensive Care Med* 1994, 20(8):550-554.
18. Hinder F, Poelaert JI, Schmidt C, Hoeft A, Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H: Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1998, 15(6):633-640.
19. Bendjelid K: Right atrial pressure: determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005, 128(5):3639-3640.
20. Takata M, Mitzner W, Robotham JL: Influence of the pericardium on ventricular loading during respiration. *J Appl Physiol* 1990, 68(4):1640-1650.
21. Beloucif S, Takata M, Shimada M, Robotham JL: Influence of pericardial constraint on atrioventricular interactions. *Am J Physiol* 1992, 263(1 Pt 2):H125-134.
22. Smiseth OA, Frais MA, Kingma I, White AV, Knudtson ML, Cohen JM, Manyari DE, Smith ER, Tyberg JV: Assessment of pericardial constraint: the relation between right ventricular filling pressure and pericardial pressure measured after pericardiocentesis. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7(2):307-314.
23. Tyberg JV, Taichman GC, Smith ER, Douglas NW, Smiseth OA, Keon WJ: The relationship between pericardial pressure and right atrial pressure: an intraoperative study. *Circulation* 1986, 73(3):428-432.
24. Pinsky M, Vincent JL, De Smet JM: Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans [see comments]. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143(1):25-31.
25. Horst HM, Obeid FN: Hemodynamic response to fluid challenge: a means of assessing volume status in the critically ill. *Henry Ford Hosp Med J* 1986, 34(2):90-94.
26. Michard F, Teboul JL: Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000, 4(5):282-289.
27. Arieff AI: Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest* 1999, 115(5):1371-1377.

28. Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A: Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002, 28(6):712-718.
29. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126(6):1001-1004.
30. Michard F, Reuter DA: Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med* 2003, 29(8):1396; author reply 1397.
31. Bunchman TE: Fluid overload in multiple organ dysfunction syndrome: a prediction of survival. *Crit Care Med* 2004, 32(8):1805-1806.
32. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, Rogers K, Reid C, Tanner AJ, Easley KA: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004, 32(8):1771-1776.
33. Butterfield H: *The Origins of Modern Science*, New York: The Free Press edn; 1957.
34. Harvey W, Bowie A, Willis R: *On the Motion of the Heart and Blood in Animals*, London: George Bell and Sons edn; 1889.
35. Wright S: *Physiologie appliquée à la médecine*, Flammarion Médecine-Sciences edn; 1980.
36. Vadot I: *La circulation*, Simep-Editions Villeurbanne edn; 1975.
37. Magder S, De Varennes B: Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Crit Care Med* 1998, 26(6):1061-1064.
38. Houdas Y: *Physiologie cardio-vasculaire*, Vigot edn; 1990.
39. Guyton AC: Physiological compensations following acute cardiac failure. *Miss Doct* 1953, 31(1):19-25.
40. Durand P, Chevret L, Essouri S, Haas V, Devictor D: Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children. *Intensive Care Med* 2008, 34(5):888-894.
41. Waeber B, Feihl F: Clinical implications of central blood pressure. *Rev Med Suisse* 2006, 2(78):2037-2039.
42. London GM, Guerin AP: Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999, 138(3 Pt 2):220-224.
43. London GM, Guerin A: Influence of arterial pulse and reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens Suppl* 1999, 17(2):S3-6.

44. Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M: Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998, 24(2):147-151.
45. Guyton AC: Peripheral circulation. *Annu Rev Physiol* 1959, 21:239-270.
46. Tyberg JV: How changes in venous capacitance modulate cardiac output. *Pflugers Arch* 2002, 445(1):10-17.
47. Brengelmann GL: A critical analysis of the view that right atrial pressure determines venous return. *J Appl Physiol* 2003, 94(3):849-859.
48. Levy MN: The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. *Circ Res* 1979, 44(6):739-747.
49. Takata M, Wise RA, Robotham JL: Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* 1990, 69(6):1961-1972.
50. Vivier E, Metton O, Piriou V, Lhuillier F, Cottet-Emard JM, Branche P, Duperret S, Viale JP: Effects of increased intra-abdominal pressure on central circulation. *Br J Anaesth* 2006, 96(6):701-707.
51. Polderman KH: Hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest: state of the art. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2008, 42:23-30.
52. Jardin F, Vieillard-Baron A: Ultrasonographic examination of the venae cavae. *Intensive Care Med* 2006, 32(2):203-206.
53. Bendjelid K: Predicting fluid responsiveness: should we adapt the scale to measure the central venous pressure swing? *Intensive Care Med* 2004, 30(9):1847.
54. Knowlton FP, Starling EH: The influence of variations in temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *Journal of Physiology* 1912, 44(3):206-219.
55. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD: Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 2000, 88(3):926-932.
56. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F: Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004, 30:1734-1739.
57. Permutt S: Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *J Appl Physiol* 1963, 18:924-932.
58. Permut S: Alveolar Pressure, pulmonary venous pressure and the vascular waterfall. *Med Thorac* 1962, 19:239-2690.

59. West J: Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1963, 19:713-724.
60. Takata M, Beloucif S, Shimada M, Robotham JL: Superior and inferior vena caval flows during respiration: pathogenesis of Kussmaul's sign. *Am J Physiol* 1992, 262(3 Pt 2):H763-770.
61. Krieger J, Petiau C, Sforza E, Weiss T, Thibault A, Bazin A: Starling resistor and stability of sleep ventilation. *Neurophysiol Clin* 1998, 28(6):493-506.
62. Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG: Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol* 1954, 179(2):261-267.
63. Sheriff DD, Rowell LB, Scher AM: Is rapid rise in vascular conductance at onset of dynamic exercise due to muscle pump? *Am J Physiol* 1993, 265(4 Pt 2):H1227-1234.
64. Grodins FS, Stuart WH, Veenstra RL: Performance characteristics of the right heart bypass preparation. *Am J Physiol* 1960, 198:552-560.
65. Hall JE, Cowley AW, Jr., Bishop VS, Granger DN, Navar LG, Taylor AE: In memoriam. Arthur C. Guyton (1919-2003). *Physiologist* 2003, 46(3):126-128.
66. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T: Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957, 189(3):609-615.
67. Curran-Everett D: A classic learning opportunity from Arthur Guyton and colleagues (1955): circuit analysis of venous return. *Adv Physiol Educ* 2007, 31(2):129-135.
68. Guyton AC, Jones CE: Central venous pressure: physiological significance and clinical implications. *Am Heart J* 1973, 86(4):431-437.
69. Magder S: More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998, 24(7):651-653.
70. Van Trigt P, Spray TL, Pasque MK, Peyton RB, Pellom GL, Christian CM, Fagraeus L, Wechsler AS: The effect of PEEP on left ventricular diastolic dimensions and systolic performance following myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1982, 33(6):585-592.
71. Hubay CA, Waltz RC, Brecher GA, Praglin J, Hingson RA: Circulatory dynamics of venous return during positive-negative pressure respiration. *Anesthesiology* 1954, 15(5):445-461.
72. Brecher GA: Experimental evidence of ventricular diastolic suction. *Circ Res* 1956, 4(5):513-518.
73. Brecher GA, Kissen AT: Relation of negative intraventricular pressure to ventricular volume. *Circ Res* 1957, 5(2):157-162.

74. Robotham JL, Takata M: Mechanical abdomino/heart/lung interaction. *J Sleep Res* 1995, 4(S1):50-52.
75. Robotham JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B: Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 1985, 13(10):803-809.
76. Wachsberg RH, Sebastiano LL, Levine CD: Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure. *Abdom Imaging* 1998, 23(1):99-102.
77. Kitano Y, Takata M, Sasaki N, Zhang Q, Yamamoto S, Miyasaka K: Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance. *J Appl Physiol* 1999, 86(5):1651-1656.
78. van den Berg PC, Jansen JR, Pinsky MR: Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients. *J Appl Physiol* 2002, 92(3):1223-1231.
79. Bendjelid K, Romand JA, Walder B, Suter PM, Fournier G: Correlation between measured inferior vena cava diameter and right atrial pressure depends on the echocardiographic method used in patients who are mechanically ventilated. *J Am Soc Echocardiogr* 2002, 15(9):944-949.
80. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB: Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990, 66(4):493-496.
81. Meltzer RS, McGhie J, Roelandt J: Inferior vena cava echocardiography. *JCU J Clin Ultrasound* 1982, 10(2):47-51.
82. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA: Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function [see comments]. *Circulation* 1996, 93(6):1160-1169.
83. Lichtenstein D, Jardin F: Appréciation non invasive de la pression veineuse centrale par la mesure échographique du calibre de la veine cave inférieure en réanimation. *Réan Urg* 1994, 3:79-82.
84. Jue J, Chung W, Schiller NB: Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 1992, 5(6):613-619.
85. Moreno FL, Hagan AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH: Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984, 53(4):579-585.
86. Dambara T, Ueki J, Tamaki S, Saito H, Obata K, Kira S: Application of ultrasonography in chest diseases--usefulness of ultrasonography and physiologic evaluation of low pressure vascular system. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992, 30 Suppl:282-289.

87. Himelman RB, Kircher B, Rockey DC, Schiller NB: Inferior vena cava plethora with blunted respiratory response: a sensitive echocardiographic sign of cardiac tamponade. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12(6):1470-1477.
88. Toombs BD, Miller SW: Clinical implications of the convex supradiaphragmatic inferior vena cava. *Radiology* 1979, 132(3):577-581.
89. Jullien T, Valtier B, Hongnat JM, Dubourg O, Bourdarias JP, Jardin F: Incidence of tricuspid regurgitation and vena caval backward flow in mechanically ventilated patients. A color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest* 1995, 107(2):488-493.
90. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS *et al*: 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(12):1440-1463.
91. Gupta S, Westfall TC, Lechner AJ, Knuepfer MM: Teaching principles of cardiovascular function in a medical student laboratory. *Adv Physiol Educ* 2005, 29(2):118-127.
92. Pinsky MR: The meaning of cardiac output. *Intensive Care Med* 1990, 16(7):415-417.
93. Teboul JL: [SRLF experts recommendations: Indicators of volume resuscitation during circulatory failure]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005, 24(5):568-576; quiz 577-581.
94. Tsuang W, Pohlman M, Hall J: A 25-year-old woman with acute pancreatitis and hypotension refractory to aggressive fluid resuscitation. Diagnosis: abdominal compartment syndrome. *Chest* 2007, 132(5):1702-1705.
95. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS: The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999, 47(5):964-969.
96. Kron IL, Harman PK, Nolan SP: The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984, 199(1):28-30.
97. Kron IL: A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 1989, 17(7):714-715.
98. Iberti TJ, Kelly KM, Gentili DR, Hirsch S, Benjamin E: A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 1987, 15(12):1140-1142.
99. Iberti TJ, Lieber CE, Benjamin E: Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique. *Anesthesiology* 1989, 70(1):47-50.

100. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugerman HJ: Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 1995, 39(6):1071-1075.
101. Malbrain ML: Abdominal pressure in the critically ill: measurement and clinical relevance. *Intensive Care Med* 1999, 25(12):1453-1458.
102. Fusco MA, Martin RS, Chang MC: Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology. *J Trauma* 2001, 50(2):297-302.
103. Gudmundsson FF, Gislason HG, Dicko A, Horn A, Viste A, Grong K, Svanes K: Effects of prolonged increased intra-abdominal pressure on gastrointestinal blood flow in pigs. *Surg Endosc* 2001, 15(8):854-860.
104. Gudmundsson FF, Viste A, Gislason H, Svanes K: Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med* 2002, 28(4):509-514.
105. Sugrue M: Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines? *Intensive Care Med* 2002, 28(4):389-391.
106. Bradley EC, Barr JW: Determination of blood volume using indocyanine green (cardio-green) dye. *Life Sci* 1968, 7(17):1001-1007.
107. Haneda K, Horiuchi T: A method for measurement of total circulating blood volume using indocyanine green. *Tohoku J Exp Med* 1986, 148(1):49-56.
108. He YL, Tanigami H, Ueyama H, Mashimo T, Yoshiya I: Measurement of blood volume using indocyanine green measured with pulse-spectrophotometry: its reproducibility and reliability. *Crit Care Med* 1998, 26(8):1446-1451.
109. Henschen S, Busse MW, Zisowsky S, Panning B: Determination of plasma volume and total blood volume using indocyanine green: a short review. *J Med* 1993, 24(1):10-27.
110. Raper R, Sibbald WJ: Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. *Chest* 1986, 89(3):427-434.
111. Pinsky MR: Cardiovascular effects of ventilatory support and withdrawal. *Anesth Analg* 1994, 79(3):567-576.
112. Takata M, Robotham JL: Ventricular external constraint by the lung and pericardium during positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143(4 Pt 1):872-875.
113. Carter RS, Snyder JV, Pinsky MR: LV filling pressure during PEEP measured by nadir wedge pressure after airway disconnection. *Am J Physiol* 1985, 249(4 Pt 2):H770-776.

114. Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955, 35(1):123-129.
115. Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol* 1955, 180(3):463-468.
116. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R *et al*: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008, 36(1):296-327.
117. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD: Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999, 72(1):3-10.
118. Janssens U, Graf J, Koch KC, vom Dahl J, Hanrath P: Gastric tonometry in patients with cardiogenic shock and intra-aortic balloon counterpulsation. *Crit Care Med* 2000, 28(10):3449-3455.
119. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1368-1377.
120. Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, Donnino M: Early goal-directed therapy. *Crit Care Med* 2004, 32(1):314-315.
121. Meakins JL: Etiology of multiple organ failure. *J Trauma* 1990, 30(12 Suppl):S165-168.
122. Rezende-Neto JB, Moore EE, Melo de Andrade MV, Teixeira MM, Lisboa FA, Arantes RM, de Souza DG, da Cunha-Melo JR: Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure. *J Trauma* 2002, 53(6):1121-1128.
123. Breslow MJ, Miller CF, Parker SD, Walman AT, Traystman RJ: Effect of vasopressors on organ blood flow during endotoxin shock in pigs. *Am J Physiol* 1987, 252(2 Pt 2):H291-300.
124. Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM: Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994, 76(2):793-800.
125. Fink MP: Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med* 1991, 19(5):627-641.
126. Tamion F, Richard V, Renet S, Thuillez C: Intestinal preconditioning prevents inflammatory response by modulating heme oxygenase-1 expression in endotoxic shock model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007, 293(6):G1308-1314.

127. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, Bone HG, Van Aken H, Sielenkamper AW: Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 2004, 32(1):194-200.
128. Fink MP: Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability. *Semin Respir Infect* 1994, 9(4):256-260.
129. Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Houdijk AP, Ferwerda CC, Cuesta MA, Meyer S, Westdorp RI: Clinical significance of translocation. *Gut* 1994, 35(1 Suppl):S28-34.
130. Clark JA, Coopersmith CM: Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007, 28(4):384-393.
131. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993, 103(6):1826-1831.
132. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000, 28(8):2729-2732.
133. Sugrue M: Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005, 11(4):333-338.
134. van Haren FM, Sleight JW, Pickkers P, Van der Hoeven JG: Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2007, 35(5):679-694.
135. Sakka SG, Hofmann D, Thuemer O, Schelenz C, van Hout N: Increasing cardiac output by epinephrine after cardiac surgery: effects on indocyanine green plasma disappearance rate and splanchnic microcirculation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007, 21(3):351-356.
136. Thumer O, Huttemann E, Sakka SG: Indocyanine green plasma disappearance rate. Marker of partial hepato-splanchnic ischemia. *Anaesthesist* 2007, 56(4):339-344.
137. Guerin JP, Levraut J, Samat-Long C, Leverve X, Grimaud D, Ichaï C: Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock* 2005, 23(1):18-24.
138. Krejci V, Hildebrand LB, Jakob SM, Takala J, Sigurdsson GH: Vasopressin in septic shock: effects on pancreatic, renal, and hepatic blood flow. *Crit Care* 2007, 11(6):R129.
139. Assadi A, Desebbe O, Kaminski C, Rimmelé T, Benatir F, Goudable J, Chassard D, Allaouchiche B: Effects of sodium nitroprusside on splanchnic microcirculation in a resuscitated porcine model of septic shock. *Br J Anaesth* 2008, 100(1):55-65.
140. Nygren A, Thoren A, Ricksten SE: Norepinephrine and intestinal mucosal perfusion in vasodilatory shock after cardiac surgery. *Shock* 2007, 28(5):536-543.

141. Hildebrand LB, Krejci V, Jakob SM, Takala J, Sigurdsson GH: Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock. *Anesthesiology* 2007, 106(6):1156-1167.
142. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH: Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006, 34(5):1456-1463.
143. Hildebrand LB, Krejci V, Sigurdsson GH: Effects of dopamine, dobutamine, and dopexamine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology* 2004, 100(5):1188-1197.
144. Treggiari MM, Romand JA, Burgener D, Suter PM, Aneman A: Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 2002, 30(6):1334-1339.
145. Verdant C, De Backer D: How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 2005, 11(3):240-244.
146. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM *et al*: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators [see comments]. *Jama* 1996, 276(11):889-897.
147. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006, 34(3):589-597.
148. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL: Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004, 147(1):91-99.
149. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL: Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 2006, 32(4):516-523.
150. Preiser JC, De Backer D, Vincent JL: Nitroglycerin for septic shock. *Lancet* 2003, 361(9360):880; author reply 880.
151. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF: Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002, 360(9343):1395-1396.
152. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL: Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166(1):98-104.
153. Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C: Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care* 2005, 9(6):R601-606.

154. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL: Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32(9):1825-1831.
155. Asfar P, De Backer D, Meier-Hellmann A, Radermacher P, Sakka SG: Clinical review: influence of vasoactive and other therapies on intestinal and hepatic circulations in patients with septic shock. *Crit Care* 2004, 8(3):170-179.
156. Creteur J, De Backer D, Sun Q, Vincent JL: The hepatosplanchnic contribution to hyperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia. *Shock* 2004, 21(5):438-443.
157. Lobo SM, De Backer D, Sun Q, Tu Z, Dimopoulos G, Preiser JC, Nagy N, Vray B, Vercruy V, Terzi RG *et al*: Gut mucosal damage during endotoxic shock is due to mechanisms other than gut ischemia. *J Appl Physiol* 2003, 95(5):2047-2054.
158. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C: Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004, 8(6):462-468.
159. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR: SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005, 31(10):1336-1344.
160. Bendjelid K, Romand JA: Cardiopulmonary interactions in patients under positive pressure ventilation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007, 26(3):211-217.
161. Jardin F: Ventricular interdependence: how does it impact on hemodynamic evaluation in clinical practice? *Intensive Care Med* 2003, 29(3):361-363.
162. Robotham JL, Lixfeld W, Holland L, MacGregor D, Bromberger-Barnea B, Permutt S, Rabson JL: The effects of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular performance. *Am Rev Respir Dis* 1980, 121(4):677-683.
163. Robotham JL, Scharf SM: Effects of positive and negative pressure ventilation on cardiac performance. *Clin Chest Med* 1983, 4(2):161-187.
164. Pinsky MR: The influence of positive-pressure ventilation on cardiovascular function in the critically ill. *Crit Care Clin* 1985, 1(3):699-717.
165. Pinsky MR: The effects of mechanical ventilation on the cardiovascular system. *Crit Care Clin* 1990, 6(3):663-678.
166. Pinsky MR: Heart-lung interactions during positive-pressure ventilation. *New Horiz* 1994, 2(4):443-456.
167. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP: Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology* 1990, 72(6):966-970.

168. Dries DJ, Kumar P, Mathru M, Mayer R, Zecca A, Rao TL, Freeark RJ: Hemodynamic effects of pressure support ventilation in cardiac surgery patients. *Am Surg* 1991, 57(2):122-125.
169. Scharf SM, Caldini P, Ingram RH, Jr.: Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. *Am J Physiol* 1977, 232(1):H35-43.
170. Weber KT, Janicki JS, Shroff S, Fishman AP: Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles. *Am J Cardiol* 1981, 47(3):686-695.
171. Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, Fu Q, Torres P, Zhang R, Thomas JD, Palmer D, Levine BD: Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 2004, 110(13):1799-1805.
172. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F: Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168(6):671-676.
173. Denault AY, Gasior TA, Gorcsan J, 3rd, Mandarino WA, Deneault LG, Pinsky MR: Determinants of aortic pressure variation during positive-pressure ventilation in man. *Chest* 1999, 116(1):176-186.
174. Biondi JW, Schulman DS, Matthay RA: Effects of mechanical ventilation on right and left ventricular function. *Clin Chest Med* 1988, 9(1):55-71.
175. Holt JP: Flow of liquids through collapsible tubes. *Circ Res* 1959, 7(3):342-353.
176. Magder S: Starling resistor versus compliance. Which explains the zero-flow pressure of a dynamic arterial pressure-flow relation? *Circ Res* 1990, 67(1):209-220.
177. Magder SA, Lichtenstein S, Adelman AG: Effect of negative pleural pressure on left ventricular hemodynamics. *Am J Cardiol* 1983, 52(5):588-593.
178. Pinsky MR: Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *J Appl Physiol* 1984, 56(3):765-771.
179. Whittenberger JL, Mc GM, Berglund E, Borst HG: Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960, 15:878-882.
180. Permutt S, Howell JB, Proctor DF, Riley RL: Effect of lung inflation on static pressure-volume characteristics of pulmonary vessels. *J Appl Physiol* 1961, 16:64-70.
181. Permutt S: Relation between pulmonary arterial pressure and pleural pressure during the acute asthmatic attack. *Chest* 1973, 63:Suppl:25S-28S.
182. Motley HL, Tomashefski JF: Effect of high and low oxygen levels and intermittent positive pressure breathing on oxygen transport in the lungs in pulmonary fibrosis and emphysema. *J Appl Physiol* 1950, 3(4):189-196.

183. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, Permutt S: Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985, 58(3):954-963.
184. Morgan BC, Dillard DH, Guntheroth WG: Effect of cardiac and respiratory cycle on pulmonary vein flow, pressure, and diameter. *J Appl Physiol* 1966, 21(4):1276-1280.
185. Morgan BC, Abel FL, Mullins GL, Guntheroth WG: Flow patterns in caeve, pulmonary artery, pulmonary vein, and aorta in intact dogs. *Am J Physiol* 1966, 210(4):903-909.
186. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Jr., Daughters GTd, Stinson EB, Alderman EL: Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979, 301(9):453-459.
187. Pinsky MR: Clinical applications of cardiopulmonary interactions. *J Physiol Pharmacol* 1997, 48(4):587-603.
188. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M: Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1985, 58(4):1189-1198.
189. Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, Bromberger-Barnea B: Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1983, 54(4):950-955.
190. Perel A, Pizov R, Cotev S: Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987, 67(4):498-502.
191. Roussos C: Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985, 88(2 Suppl):124S-132S.
192. Roussos C, Macklem PT: The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982, 307(13):786-797.
193. Pepe PE, Marini JJ: Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126(1):166-170.
194. Tuxen DV, Lane S: The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136(4):872-879.
195. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G: Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146(5 Pt 1):1136-1142.

196. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F: Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 1999, 87(5):1644-1650.
197. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP: Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 1983, 68(2):266-274.
198. Pinsky MR, Perlini S, Solda PL, Pantaleo P, Calciati A, Bernardi L: Dynamic right and left ventricular interactions in the rabbit: simultaneous measurement of ventricular pressure-volume loops. *J Crit Care* 1996, 11(2):65-76.
199. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998, 89(6):1313-1321.
200. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162(1):134-138.
201. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001, 119(3):867-873.
202. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE: Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002, 88(1):124-126.
203. Bendjelid K, Suter PM, Romand JA: The respiratory change in preejection period: a new method to predict fluid responsiveness. *J Appl Physiol* 2004, 96(1):337-342.
204. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, Vieillard-Baron A: Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004, 30(9):1740-1746.
205. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004, 30(9):1834-1837.
206. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE: Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002, 28(4):392-398.
207. Magder S: Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169(2):151-155.

208. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F: Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168(11):1270-1276.
209. Robotham JL, Cherry D, Mitzner W, Rabson JL, Lixfeld W, Bromberger-Barnea B: A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation. *Crit Care Med* 1983, 11(10):783-793.
210. Pelosi P, Calzia E, Asfar P: It's time to measure intra-abdominal pressure to optimize hemodynamics! *Intensive Care Med* 2007, 33(1):6-8.
211. Bliacheriene F, Machado SB, Fonseca EB, Otsuke D, Auler JO, Jr., Michard F: Pulse pressure variation as a tool to detect hypovolaemia during pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51(9):1268-1272.
212. Malbrain ML, De Laet I: Functional haemodynamics during intra-abdominal hypertension: what to use and what not use. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008, 52(4):576-577.
213. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *Jama* 2005, 294(13):1625-1633.
214. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F *et al*: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 2003, 290(20):2713-2720.
215. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H *et al*: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003, 348(1):5-14.
216. Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnould ML, Nait-Kaoudjt R, Colas B, Peltier M, Tribouilloy C, Susic D, Frohlich E *et al*: Monitoring of respiratory variations of aortic blood flow velocity using esophageal Doppler. *Intensive Care Med* 2004, 30(6):1182-1187.
217. Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, Andrejak M: Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 283(4):H1729-1733.
218. Vieillard-Baron A, Slama M, Cholley B, Janvier G, Vignon P: Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution? *Intensive Care Med* 2008, 34(2):243-249.
219. Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa A: Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Med* 2006, 32(1):9-10.

220. Lichtenstein D: Pulmonary echography: a method of the future in emergency medicine and resuscitation. *Rev Pneumol Clin* 1997, 53(2):63-68.
221. Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, Biderman P, Courret JP, Gepner A, Goldstein I, Tenoudji-Cohen M: Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med* 2005, 33(6):1231-1238.
222. Carbutti G, Romand JA, Carballo JS, Bendjelid SM, Suter PM, Bendjelid K: Transcranial Doppler: an early predictor of ischemic stroke after cardiac arrest? *Anesth Analg* 2003, 97(5):1262-1265.
223. Denault A, Ferraro P, Couture P, Boudreault D, Babin D, Poirier C, Buithieu J: Transesophageal echocardiography monitoring in the intensive care department: the management of hemodynamic instability secondary to thoracic tamponade after single lung transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003, 16(6):688-692.
224. Mansencal N, Joseph T, Vieillard-Baron A, Langlois S, El Hajjam M, Qanadli SD, Lacombe P, Jardin F, Dubourg O: Diagnosis of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism using helical computed tomography. *Am J Cardiol* 2005, 95(10):1260-1263.
225. Mansencal N, Redheuil A, Joseph T, Vieillard-Baron A, Jondeau G, Lacombe P, Jardin F, Dubourg O: Use of transthoracic echocardiography combined with venous ultrasonography in patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2004, 96(1):59-63.
226. Bendjelid K, Glas KE, Shanewise JS: ECG monitoring is essential for echocardiographic analysis. *Anesth Analg* 2005, 100(1):294-295; author reply 295-296.
227. Bendjelid K: Non-invasive methods to measure cardiac output. *Rev Med Suisse* 2007, 3(137):2822-2826.
228. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF: Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1999, 84(12):1448-1451, A1448.
229. Nagueh SF: Noninvasive evaluation of hemodynamics by Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1999, 14(3):217-224.
230. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA: Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999, 99(2):254-261.
231. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30(6):1527-1533.

232. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA: Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation* 1998, 98(16):1644-1650.
233. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C: Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005, 22(9):658-665.
234. Bendjelid K: Assessing fluid responsiveness with esophageal Doppler dynamic indices: concepts and methods. *Intensive Care Med* 2006, 32(7):1088; author reply 1090-1081.
235. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005, 31(9):1195-1201.
236. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL: Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005, 31(4):517-523.
237. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A: The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 1989, 15(6):368-371.
238. Charron C, Fessenmeyer C, Cosson C, Mazoit JX, Hebert JL, Benhamou D, Edouard AR: The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesth Analg* 2006, 102(5):1511-1517.
239. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F: Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology* 2001, 95(5):1083-1088.
240. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G: Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002, 121(4):1245-1252.
241. Caille V, Jabot J, Belliard G, Charron C, Jardin F, Vieillard-Baron A: Hemodynamic effects of passive leg raising: an echocardiographic study in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008.
242. Murray WB, Foster PA: The peripheral pulse wave: information overlooked. *J Clin Monit* 1996, 12(5):365-377.
243. Shelley KH: Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg* 2007, 105(6 Suppl):S31-36, tables of contents.
244. Lawson D, Norley I, Korbon G, Loeb R, Ellis J: Blood flow limits and pulse oximeter signal detection. *Anesthesiology* 1987, 67(4):599-603.

245. DeNobile J, Guzzetta P, Patterson K: Pulse oximetry as a means of assessing bowel viability. *J Surg Res* 1990, 48(1):21-23.
246. Munro FJ, Broome I: Radial artery occlusion detected by pulse oximetry. *Anaesthesia* 1994, 49(12):1102.
247. Stengele E, Winkler F, Trenk D, Jahnchen E, Petersen J, Roskamm H: Digital pulse plethysmography as a non-invasive method for predicting drug-induced changes in left ventricular preload. *Eur J Clin Pharmacol* 1996, 50(4):279-282.
248. Palve H, Vuori A: Pulse oximetry during low cardiac output and hypothermia states immediately after open heart surgery. *Crit Care Med* 1989, 17(1):66-69.
249. Stewart KG, Rowbottom SJ: Inaccuracy of pulse oximetry in patients with severe tricuspid regurgitation. *Anaesthesia* 1991, 46(8):668-670.
250. Golparvar M, Naddafnia H, Saghaei M: Evaluating the relationship between arterial blood pressure changes and indices of pulse oximetric plethysmography. *Anesth Analg* 2002, 95(6):1686-1690, table of contents.
251. Partridge BL: Use of pulse oximetry as a noninvasive indicator of intravascular volume status. *J Clin Monit* 1987, 3(4):263-268.
252. Hales JR, Stephens FR, Fawcett AA, Daniel K, Sheahan J, Westerman RA, James SB: Observations on a new non-invasive monitor of skin blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989, 16(5):403-415.
253. Lima AP, Beelen P, Bakker J: Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med* 2002, 30(6):1210-1213.
254. Raamat R, Jagomagi K, Talts J: Calibrated photoplethysmographic estimation of digital pulse volume and arterial compliance. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007, 27(6):354-362.
255. Hahn RG: Fluid therapy might be more difficult than you think. *Anesth Analg* 2007, 105(2):304-305.
256. Gunn SR, Pinsky MR: Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001, 7(3):212-217.
257. Feissel M, Badie J, Merlani PG, Faller JP, Bendjelid K: Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Crit Care Med* 2005, 33(11):2534-2539.
258. Shelley KH, Murray WB, Chang D: Arterial-pulse oximetry loops: a new method of monitoring vascular tone. *J Clin Monit* 1997, 13(4):223-228.
259. Monnet X, Lamia B, Teboul JL: Pulse oximeter as a sensor of fluid responsiveness: do we have our finger on the best solution? *Crit Care* 2005, 9(5):429-430.

260. Frey B: Pulse oximetry for assessment of pulsus paradoxus. *Chest* 1999, 116(5):1491-1492.
261. Frey B, Butt W: Pulse oximetry for assessment of pulsus paradoxus: a clinical study in children. *Intensive Care Med* 1998, 24(3):242-246.
262. Frey B, Waldvogel K, Balmer C: Clinical applications of photoplethysmography in paediatric intensive care. *Intensive Care Med* 2008, 34(3):578-582.
263. Shamir M, Eidelman LA, Floman Y, Kaplan L, Pizov R: Pulse oximetry plethysmographic waveform during changes in blood volume. *Br J Anaesth* 1999, 82(2):178-181.
264. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohe J, Jacques D: Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 2005, 9(5):R562-568.
265. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, Lebuffe G, Decoene C, Pruvot FR, Vallet B: Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *Br J Anaesth* 2006, 97(6):808-816.
266. Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A: Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesth Analg* 2006, 103(6):1478-1484.
267. Cannesson M, Attouf Y, Rosamel P, Desebbe O, Joseph P, Metton O, Bastien O, Lehot JJ: Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology* 2007, 106(6):1105-1111.
268. Pinsky MR: At the threshold of noninvasive functional hemodynamic monitoring. *Anesthesiology* 2007, 106(6):1084-1085.
269. Feissel M, Teboul JL, Merlani P, Badie J, Faller JP, Bendjelid K: Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Med* 2007, 33(6):993-999.
270. Wyffels PA, Durnez PJ, Helderweirt J, Stockman WM, De Kegel D: Ventilation-induced plethysmographic variations predict fluid responsiveness in ventilated postoperative cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2007, 105(2):448-452.
271. Delerme S, Renault R, Le Manach Y, Lvovschi V, Bendahou M, Riou B, Ray P: Variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Am J Emerg Med* 2007, 25(6):637-642.
272. Palve H: Comparison of reflection and transmission pulse oximetry after open-heart surgery. *Crit Care Med* 1992, 20(1):48-51.

273. Shelley KH, Jablonka DH, Awad AA, Stout RG, Rezkanna H, Silverman DG: What is the best site for measuring the effect of ventilation on the pulse oximeter waveform? *Anesth Analg* 2006, 103(2):372-377, table of contents.
274. Shelley KH, Tamai D, Jablonka D, Gesquiere M, Stout RG, Silverman DG: The effect of venous pulsation on the forehead pulse oximeter wave form as a possible source of error in Spo2 calculation. *Anesth Analg* 2005, 100(3):743-747, table of contents.
275. Evans ML, Geddes LA: An assessment of blood vessel vasoactivity using photoplethysmography. *Med Instrum* 1988, 22(1):29-32.
276. Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005, 103(2):419-428; quiz 449-415.
277. Awad AA, Haddadin AS, Tantawy H, Badr TM, Stout RG, Silverman DG, Shelley KH: The relationship between the photoplethysmographic waveform and systemic vascular resistance. *J Clin Monit Comput* 2007, 21(6):365-372.
278. Gesquiere MJ, Awad AA, Silverman DG, Stout RG, Jablonka DH, Silverman TJ, Shelley KH: Impact of withdrawal of 450 ml of blood on respiration-induced oscillations of the ear plethysmographic waveform. *J Clin Monit Comput* 2007, 21(5):277-282.
279. Gravenstein D: Kaleidoscopes. *J Clin Monit* 1996, 12(5):349-350.
280. Feissel M, Teboul JL, Bendjelid K: Reply to the comment by Drs. Cannesson et al. *Intensive Care Med* 2007, 33(10):1854.
281. Stoneham MD, Saville GM, Wilson IH: Knowledge about pulse oximetry among medical and nursing staff. *Lancet* 1994, 344(8933):1339-1342.
282. Feldman JM: Can clinical monitors be used as scientific instruments? *Anesth Analg* 2006, 103(5):1071-1072.
283. Weissler AM: Current concepts in cardiology. Systolic-time intervals. *N Engl J Med* 1977, 296(6):321-324.
284. Weissler AM: Interpreting systolic time intervals in man. *J Am Coll Cardiol* 1983, 2(5):1019-1020.
285. Weissler AM: The systolic time intervals and risk stratification after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987, 9(1):161-162.
286. Weissler AM, Garrard CL, Jr.: Systolic time intervals in cardiac disease (II). *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1971, 40(2):5-8.
287. Weissler AM, Garrard CL, Jr.: Systolic time intervals in cardiac disease. I. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1971, 40(1):1-4.

288. Weessler AM, Harris WS, Schoenfeld CD: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968, 37(2):149-159.
289. Weessler AM, Harris WS, Schoenfeld CD: Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am J Cardiol* 1969, 23(4):577-583.
290. Singer M, Clarke J, Bennett ED: Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Crit Care Med* 1989, 17(5):447-452.
291. Tournadre JP, Muchada R, Lansiaux S, Chassard D: Measurements of systolic time intervals using a transoesophageal pulsed echo-Doppler. *Br J Anaesth* 1999, 83(4):630-636.
292. Singer M, Allen MJ, Webb AR, Bennett ED: Effects of alterations in left ventricular filling, contractility, and systemic vascular resistance on the ascending aortic blood velocity waveform of normal subjects. *Crit Care Med* 1991, 19(9):1138-1145.
293. Singer M, Bennett ED: Noninvasive optimization of left ventricular filling using esophageal Doppler. *Crit Care Med* 1991, 19(9):1132-1137.
294. Mattar JA, Shoemaker WC, Diamant D, Lomar A, Lopes AC, De Freitas E, Stella FP, Factore LA: Systolic and diastolic time intervals in the critically ill patient. *Crit Care Med* 1991, 19(11):1382-1386.
295. Boudoulas H: Systolic time intervals. *Eur Heart J* 1990, 11 Suppl I:93-104.
296. Mertens HM, Mannebach H, Trieb G, Gleichmann U: Influence of heart rate on systolic time intervals: effects of atrial pacing versus dynamic exercise. *Clin Cardiol* 1981, 4(1):22-27.
297. Spodick DH, Doi YL, Bishop RL, Hashimoto T: Systolic time intervals reconsidered. Reevaluation of the preejection period: absence of relation to heart rate. *Am J Cardiol* 1984, 53(11):1667-1670.
298. Ferro G, Ricciardelli B, Sacca L, Chiariello M, Volpe M, Tari MG, Trimarco B: Relationship between systolic time intervals and heart rate during atrial or ventricular pacing in normal subjects. *Jpn Heart J* 1980, 21(6):765-771.
299. Hamada M, Hiwada K, Kokubu T: Clinical significance of systolic time intervals in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1990, 11 Suppl I:105-113.
300. Hamada M, Ito T, Hiwada K, Kokubu T, Genda A, Takeda R: Characteristics of systolic time intervals in patients with pheochromocytoma. *Jpn Circ J* 1991, 55(5):417-426.
301. Kulkarni AU, Krishnaswami S, Prasad NK, Jose J, Kothari SS: Systolic time intervals in dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 1989, 41(2):95-98.
302. Schoemaker RG, Smits JF: Systolic time intervals as indicators for cardiac function in rat models for heart failure. *Eur Heart J* 1990, 11 Suppl I:114-123.

303. Vanfraechem JH: Stroke volume and systolic time interval adjustments during bicycle exercise. *J Appl Physiol* 1979, 46(3):588-592.
304. Wanderman KL, Hayek Z, Ovsyshcher I, Loutaty G, Cantor A, Gussarsky Y, Gueron M: Systolic time intervals in adolescents. Normal standards for clinical use and comparison with children and adults. *Circulation* 1981, 63(1):204-209.
305. Berton C, Cholley B: Equipment review: new techniques for cardiac output measurement--oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care* 2002, 6(3):216-221.
306. Chemla D, Nitenberg A: Systolic duration, preload, and afterload: is a new paradigm needed? *Intensive Care Med* 2006, 32(9):1454-1455.
307. Monnet X, Pinsky M, Teboul JL: FTc is not an accurate predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2006, 32(7):1090-1091.
308. Singer M: The FTc is not an accurate marker of left ventricular preload. Reply to the comment by Chemla and Nitenberg. *Intensive Care Med* 2006, 32(9):1456-1457.
309. Groza P, Zamfir V, Vrincianu R: Systolic time intervals in passive head down position (-85 degrees) and exercise. *Physiologie* 1983, 20(3):143-148.
310. Wallace AG, Mitchell JH, Sheldon Skinner N, Sarnoff SJ: Duration of the phases of left ventricular systole. *Circulation Research* 1963, 12:611-619.
311. Buch J, Egeblad H, Hansen PB, Kjaergard H, Waldorff S, Steiness E: - Correlation between changes in systolic time intervals and left. *Br Heart J* 1980, 44(6):668-671.
312. Engel UR, Burckhardt D, Kloppenburg P: - Response of systolic time intervals to fluid challenge in uncomplicated acute myocardial infarction. *Bibl Cardiol* 1976, 00(35):22-26.
313. Matsuno Y, Morioka S, Murakami Y, Kobayashi S, Moriyama K: Mechanism of prolongation of pre-ejection period in the hypertrophied left ventricle with normal systolic function in unanesthetized hypertensive dogs. *Clin Cardiol* 1988, 11(10):702-706.
314. Brundin T, Hedenstierna G, McCarthy G: Effect of intermittent positive pressure ventilation on cardiac systolic time intervals. *Acta Anaesthesiol Scand* 1976, 20(4):278-284.
315. Guerrero JE, Munoz J, De La Calle B, Valero R, Alberca MT: Right ventricular systolic time intervals determined by means of a pulmonary artery catheter. *Crit Care Med* 1992, 20(11):1529-1537.
316. Her C, Frost EA: Assessment of right ventricular function by right ventricular systolic time intervals in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1999, 27(12):2703-2706.

317. Natalini G, Rosano A, Franceschetti ME, Facchetti P, Bernardini A: Variations in arterial blood pressure and photoplethysmography during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 2006, 103(5):1182-1188.
318. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE: Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003, 29(3):476-480.
319. Ogino R: Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac diastolic function after hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2002, 107(1):27-36.
320. Ogino R, Suzuki K, Kohno M, Nishina M, Kohama A: Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998, 44(1):59-69.
321. Welte M, Goresch T, Frey L, Holzer K, Zwissler B, Messmer K: Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 1995, 80(6):1099-1107.
322. Lachmann B, Robertson B, Vogel J: In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980, 24(3):231-236.
323. Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med* 2008.
324. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, Annat G, Bendjelid K, Viale JP: Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 2007, 33(1):163-171.
325. Pinsky MR, Desmet JM, Vincent JL: Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146(3):681-687.
326. Pinsky MR, Matuschak GM, Bernardi L, Klain M: Hemodynamic effects of cardiac cycle-specific increases in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1986, 60(2):604-612.
327. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppaniemi A, Olvera C, Ivatury R *et al*: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006, 32(11):1722-1732.
328. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)--the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007(1):44-59.

329. Malbrain ML, Wilmer A: The polycompartment syndrome: towards an understanding of the interactions between different compartments! *Intensive Care Med* 2007, 33(11):1869-1872.
330. Wachsberg RH: Narrowing of the upper abdominal inferior vena cava in patients with elevated intraabdominal pressure: sonographic observations. *J Ultrasound Med* 2000, 19(3):217-222.
331. Coyle JP, Teplick RS, Michael CL, Davison JK: Respiratory variations in systemic arterial pressure as an indicator of volume status. *Anesthesiology* 1983, 59:A53.

Résumé (1074 caractères)

Ce travail étudie l'estimation de la réponse au remplissage vasculaire (RRV) des patients de soins intensifs ventilés par pression positive. Il propose des paramètres qui sont à même de déterminer, avant l'administration intraveineuse d'un soluté de remplissage si ce dernier a une chance raisonnable d'augmenter le débit cardiaque. A ce jour, les indices statiques n'ont pas fait la preuve de leur utilité pour prédire la RRV chez ce type de patients. A l'opposé, des indices dits dynamiques, se sont avérés précieux pour quantifier la RRV.

Dans la première partie de ce travail nous exposons dans nos travaux que les indices dynamiques prédisent la RRV mieux que les indices statiques chez ce type de patients.

Dans la seconde et dernière partie, et à travers des études animales, nous mettons en évidence que ces mêmes indices ne prédisent pas la RRV en toutes situations. En effet, certains de ces marqueurs peuvent être décevants dans certaines conditions comme l'hypertension abdominale et/ou le SDRA ventilé de manière protectrice.

Indices of fluid responsiveness in positive pressure mechanically ventilated patients.

Summary

The present PhD work studied the clinical utility and accuracy of some indices which were tested as bedside indicators of preload reserve and fluid responsiveness in hypotensive patients under positive pressure ventilation. In the major studies, static indexes contrary to dynamic indexes are not valuable tools to identify hypotension related to a decrease in preload and fluid responsiveness.

In the first part of this work, we demonstrate that in a majority of critically ill patients, dynamic indexes are better indices than static indexes to predict fluid responsiveness.

During the second part, we display in animal studies that abdominal hypertension and protective ventilation with low tidal volume in animals with ARDS and low pulmonary compliance, may disturb the accuracy of dynamic indexes to predict fluid responsiveness.

Discipline : Physiologie

Mots-clés : hypotension, précharge dépendance, hypertension abdominale, volume courant

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DES LABORATOIRES :

- Soins Intensifs Adultes, Hôpitaux Universitaires de Genève, Ch-1211, Genève 14. Suisse.
- Laboratoire de la division d'investigation anesthésiologique (DIA) de la faculté de médecine de Genève, rue Michel-Servet N° 1, CH-1211, Genève. Suisse.
- Laboratoire INSERM ERI 22 Lyon (Pr. G Bricca) Université Claude Bernard Lyon 1, Département de Biologie Humaine, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08. France.