FACIL - FORMAÇÃO ACELERADA EM CUIDADOS INTENSIVOS, LUZ E LOURES

HOSPITAL BEATRIZ ÂNGELO

HOSPITAL DA LUZ

MEDICINA DE EXCELÊNCIA E INOVAÇÃO
ESPÍRITO SANTO **SAÚDE**

FACIL - FORMAÇÃO ACELERADA EM CUIDADOS INTENSIVOS, LUZ E LOURES

Monitorização Hemodinâmica

Manuel de Sousa
Serviço de Medicina Intensiva
Hospital Beatriz Ângelo

Organização da Sessão

Pressão arterial
medição indirecta e medição directa
curva de pressão

Pressão venosa central
curva de pressão
índice de pré-carga

Cateter da artéria pulmonar
pressão de oclusão
curva de pressão de oclusão / auricular esquerda

Débito cardíaco
método de *Fick*
diluição de marcador
termodiluição
análise da curva de pressão pulso

Responsividade ao Volume
marcadores estáticos
testes dinâmicos
dados hemodinâmicos na ventilação

Ecocardiografia
pré-carga, débito cardíaco, contractilidade, responsividade ao volume…

Pressão Sistólica, Diastólica, Média e Pressão de Pulso

Term	*Definition*
Systolic pressure	Maximum pressure (peak of arterial pressure wave)
Diastolic pressure	Minimum pressure (trough of arterial pressure wave)
Pulse pressure	Difference between systolic and diastolic pressure
Mean arterial pressure	Average pressure during the cardiac cycle

Mean arterial pressure

The mean arterial pressure (MAP) is the average pressure during the cardiac cycle. Calculation of the true MAP requires integration of the arterial pressure over time. In clinical medicine, a useful approximation of MAP when the heart rate is 60 bpm can be obtained using the following formula:

$$\mathrm{MAP} = \mathrm{DBP} + 1/3\,(\text{pulse pressure})$$

where DBP is the diastolic blood pressure. This formula is only applicable at lower heart rates because the relative amount of time spent in systole increases at higher heart rates.

Determinantes da Pressão

- Pressão Sistólica: volume sistólico e *compliance aórtica*
- Pressão Diastólica: resistência sistémica, *compliance* aórtica e FC

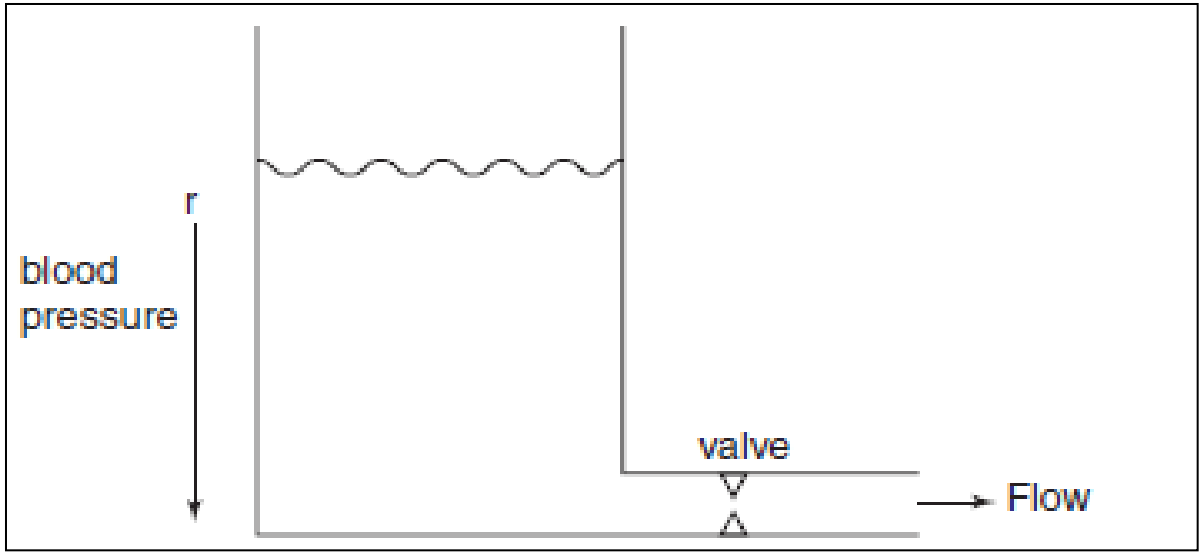
Valores Normais

Classification of hypertension by the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)

	SBP (mm Hg)	*DBP (mm Hg)*
Normal	<120	and <80
Prehypertension	120–139	or 80–89
Stage 1 hypertension	140–159	or 90–99
Stage 2 hypertension	≥160	or ≥100

Pressão Arterial ≠ Fluxo Sanguíneo

- Fluxo (Q) = gradiente de pressão (ΔP) / resistência (R)
  (Lei de *Ohm* modificada)



Método Auscultatório

- Insuflação manual de manga de pressão
- Auscultação de sons de *Korotkoff*

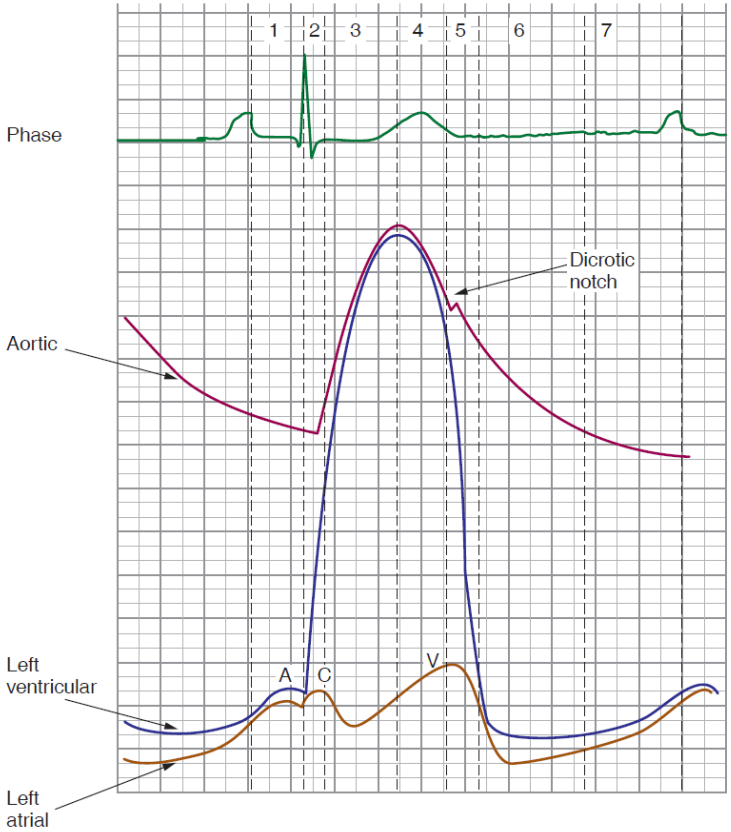
Método Oscilométrico

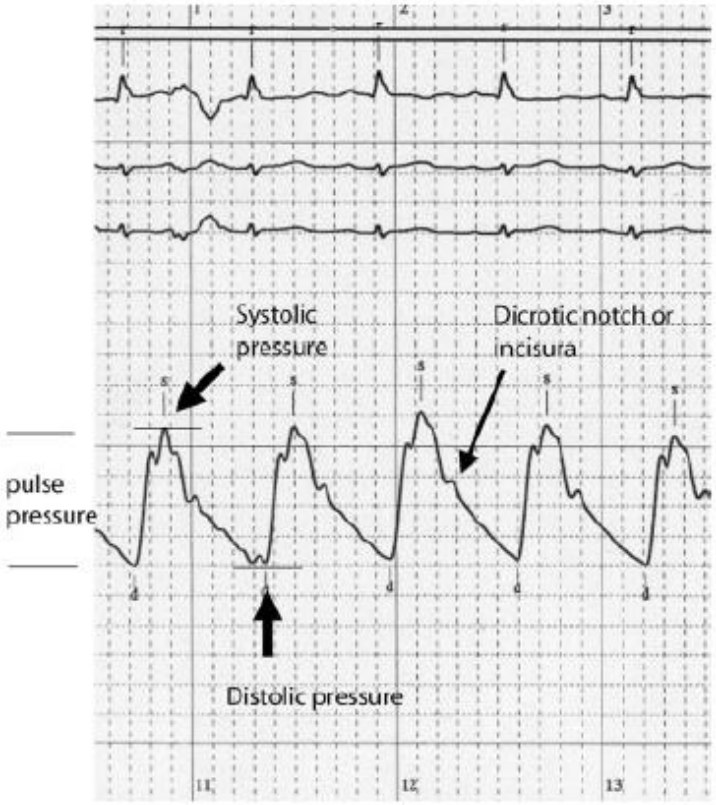
- Utilização do princípio da pletismografia
- Medição automática das oscilações de pressão

Imprecisão dos Métodos de Medição Indirecta

- Grande variabilidade e pouca reprodutibilidade de resultados
- Maior nos estados de alto ou baixo fluxo e na doença arterial periférica

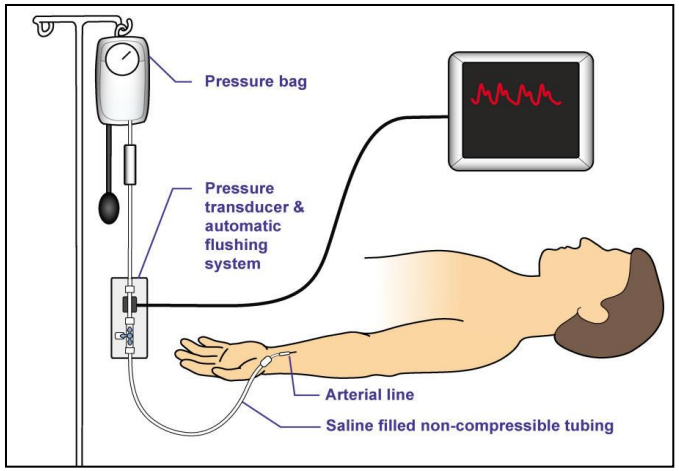
Onda de Pulso Aórtica

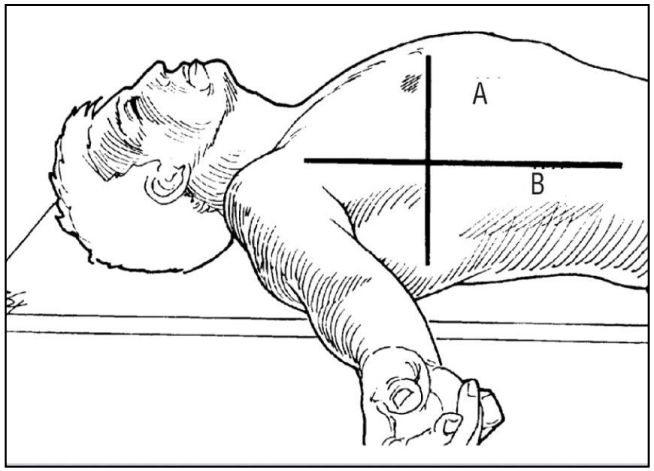




Onda de Pulso Periférica

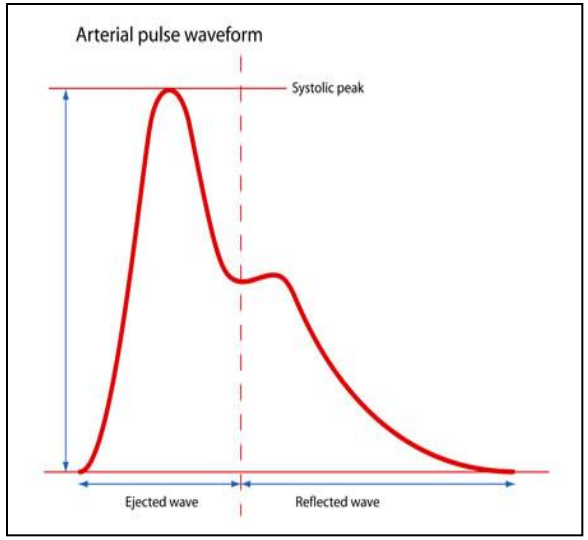
Cateterização da artéria radial ou femoral
Nivelar o transdutor de pressão com o ponto flebostático
Efectuar o zero de pressão ao nível do ponto flebostático

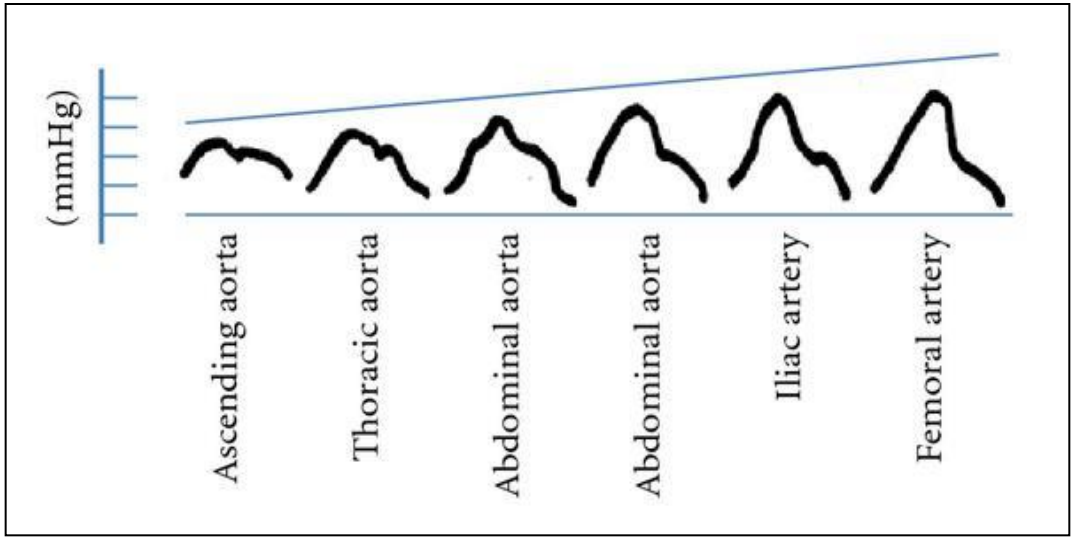




Onda de Pulso Periférica

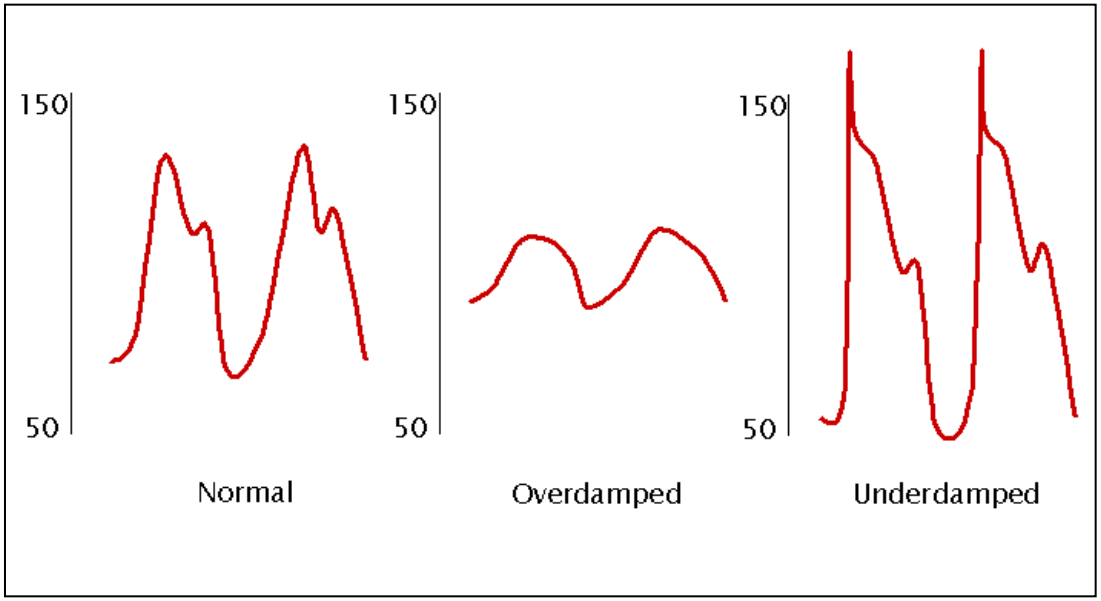
- Pressão arterial média = área abaixo da curva : duração da curva
- Pico sistólico progressivamente mais alto e afilado
  sobrevalorização da pressão arterial sistólica
  área abaixo da curva sobreponível > pressão arterial média é constante !





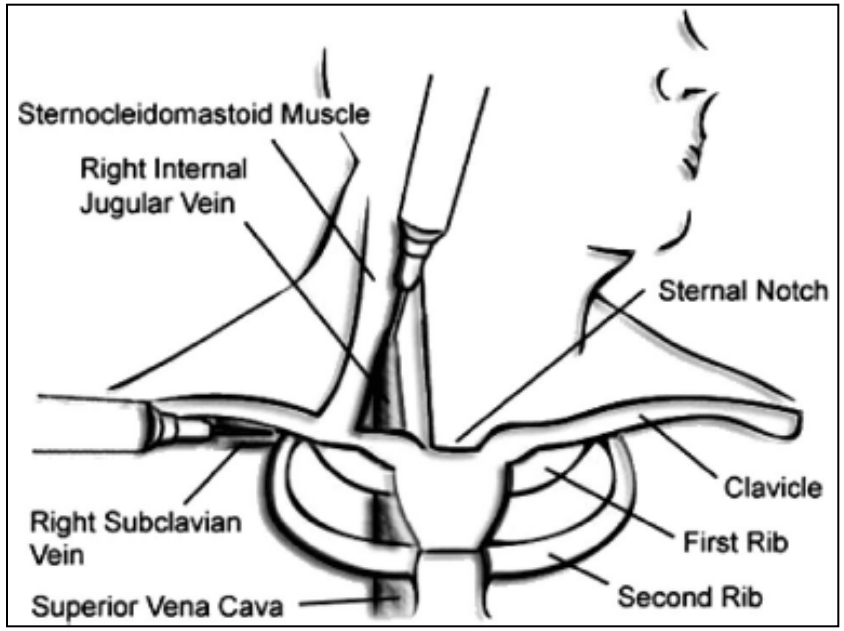
Distorção da Onda de Pressão de Pulso

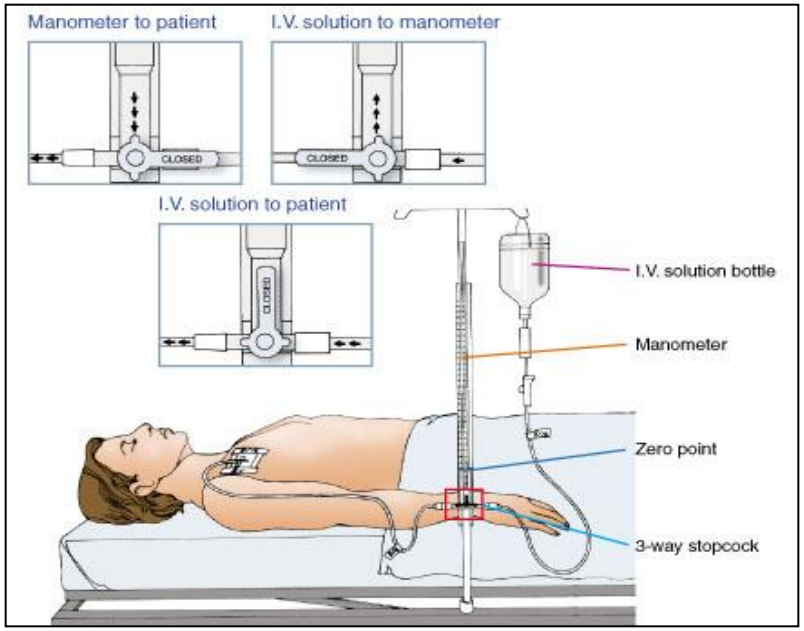
Damping (*overdamping* e *underdamping*)
Diminuir distância do sistema, do cateter até ao transdutor de pressão
Eliminar bolhas ou coágulos do sistema



Pressão na Veia Cava Superior / Aurícula Direita

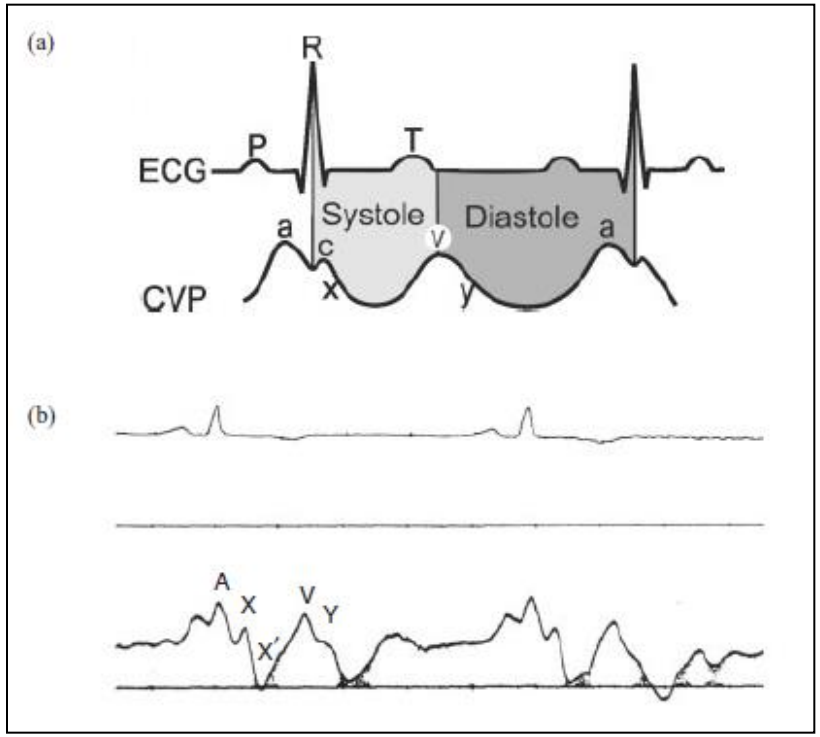
Cateterização da veia jugular interna ou da veia subclávia
Conexão do lúmen distal ao sistema de leitura de pressão
Medição com o zero de pressão ao nível do ponto flebostático





Curva de Pressão Venosa Central

- Variação de pressão na veia cava superior (aurícula direita) ao longo do ciclo cardíaco



Curva de PVC - Alterações Clássicas

	Prominent	*Blunted*
A wave	A–V dissociation (e.g. complete heart block) (or ventricular tachycardia)	Atrial arrhythmia
	Decreased ventricular compliance	
	Tricuspid regurgitation or stenosis	
	Pulmonary stenosis or regurgitation	
X descent	Tamponade	Atrial arrhythmia
	RV ischemia (normal RA)	RA ischemia
	Atrial septal defect	Tricuspid regurgitation
V wave	Tricuspid regurgitation	Tamponade
	RV failure	Constrictive pericarditis
		Hypovolemia
Y descent	Constrictive pericarditis	Tamponade
	Restrictive cardiomyopathy	RV ischemia
	Tricuspid regurgitation	Tricuspid stenosis

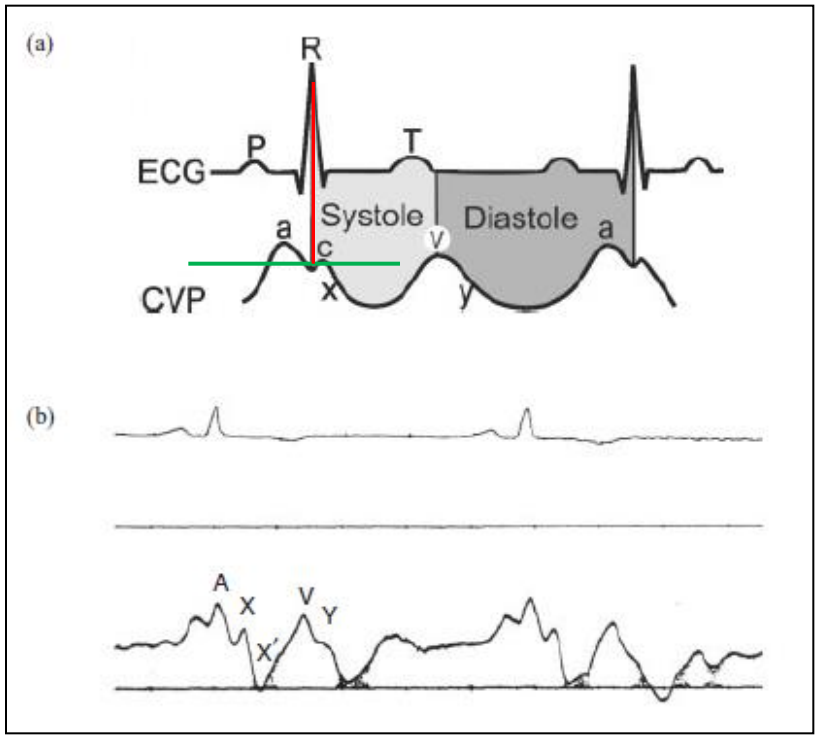
Curva de PVC - Alterações Clássicas

Table 5.2 Right atrial pressure tracing findings in various conditions

	V wave	*Y descent*	*A wave*	*X descent*	*RA mean pressure*	*Misc*
Normal	Atrial filling following ventricular contraction	Rapid ventricular filling phase	Atrial contraction		0–5	A > V LA: V > A normal delay in pressure transmission from LA to pulm cap: 140–200 ms
Constriction		Prominent		Preserved	Elevated	tracings can have M or W form Kussmaul's sign
Tamponade		Small/absent		Preserved	Elevated	
Effusive constrictive		Prominent			Persistent elevation after pericardiocentesis	RA pressure remains elevated despite complete drainage (pericardial pressure = 0)
Restriction		Prominent		Preserved	Elevated	RA tracings can have M or W form
RV infarct		Impaired			Elevated	RA intact: increased A wave and steep X descent RA infarct: decreased A wave and impaired X and Y descents

Medição Correcta da PVC como Índice de Pré-Carga

- Pressão tele-diastólica no <u>fim da expiração</u>



A PVC é Bom Preditor…

Da volémia ?
Do volume tele-diastólico final do ventrículo direito ?
Da antecipação da resposta ao volume em termos de Débito Cardíaco (“*fluid responsiveness*”) ?

A PVC é Bom Preditor…

Da volémia ?
Do volume tele-diastólico final do ventrículo direito ?
Da antecipação da resposta ao volume em termos de Débito Cardíaco (“*fluid responsiveness*”) ?

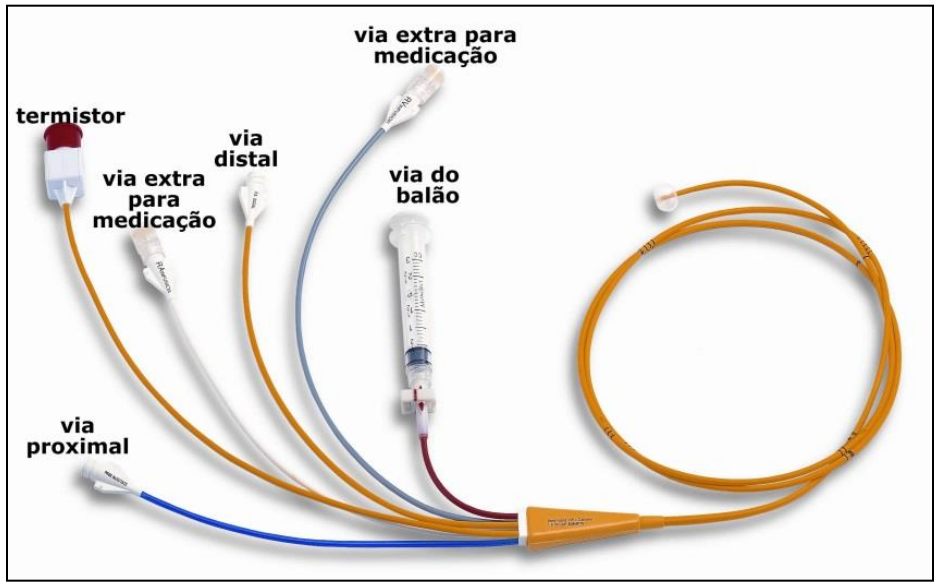
NÃO

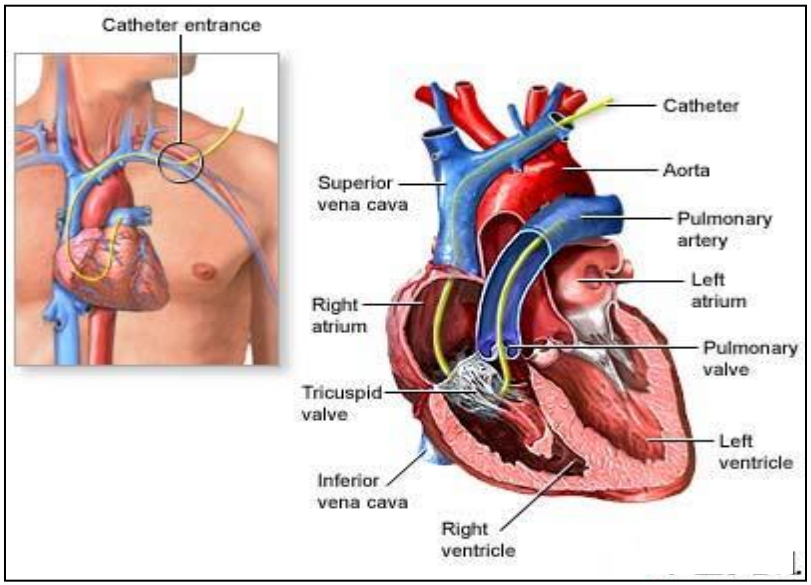
Dependência da PVC de…

- Volume de sangue central
  retorno venoso, débito cardíaco, volémia total
- *Compliance* do compartimento central
  tónus vascular, *compliance* ventricular (doença miocárdica e pericárdica)
- Doença da válvula tricúspide
  insuficiência, estenose
- Ritmo cardíaco
  fibrilhação auricular, ritmo juncional, dissociação AV
- Pressão intratorácica
  respiração expontânea, ventilação mecânica, PEEP

Cateter com Balão para Orientação por Fluxo

- Indicado para diagnóstico e manuseamento de situações de choque
- Mede pressões, débito e saturação venosa mista (Svo_2)





CATETER DA ARTÉRIA PULMONAR – CONSIDERAÇÕES GERAIS

PARÂMETROS CARDIOVASCULARES	
Pressão Venosa Central (CVP)	1-6 mmHg
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (PWCP)	6-12 mmHg
Índice Cardíaco (CI)	2.4-4 L/min/m²
Índice de Volume Sistólico (SVI)	40-70 mL/batimento/m²
Índice de Trabalho Sistólico de VE (LVSWI)	40-60 g.m/m²
Índice de Trabalho Sistólico de VD (RVSWI)	4-8 g.m/m²
Volume Diastólico Final do VD (RVEDV)	80-150 mL/m²
Índice de Resistência Vascular Sistémica (SVRI)	1.600-2.400 dynas.sec^{1}.cm^{5}/m²
Índice de Resistência Vascular Pulmonar (PVRI)	200-400 dynas.sec^{1}.cm^{5}/m²
PARÂMETROS DE TRANSPORTE DE OXIGÉNIO	
Saturação de Oxigénio Venosa Mista (Svo_2)	70-75%
Transporte de Oxigénio (DO_2)	520-570 mL/min/m²
Consumo de O2 (VO_2)	110-160 mL/min/m²
Extração de Oxigénio (O_2ER)	20%-30%

Inserção em Veia Central (Jugular Interna / Subclávia)

- Insuflação do balão distal e condução pelo fluxo
- Monitorização pelas curvas de pressão direitas

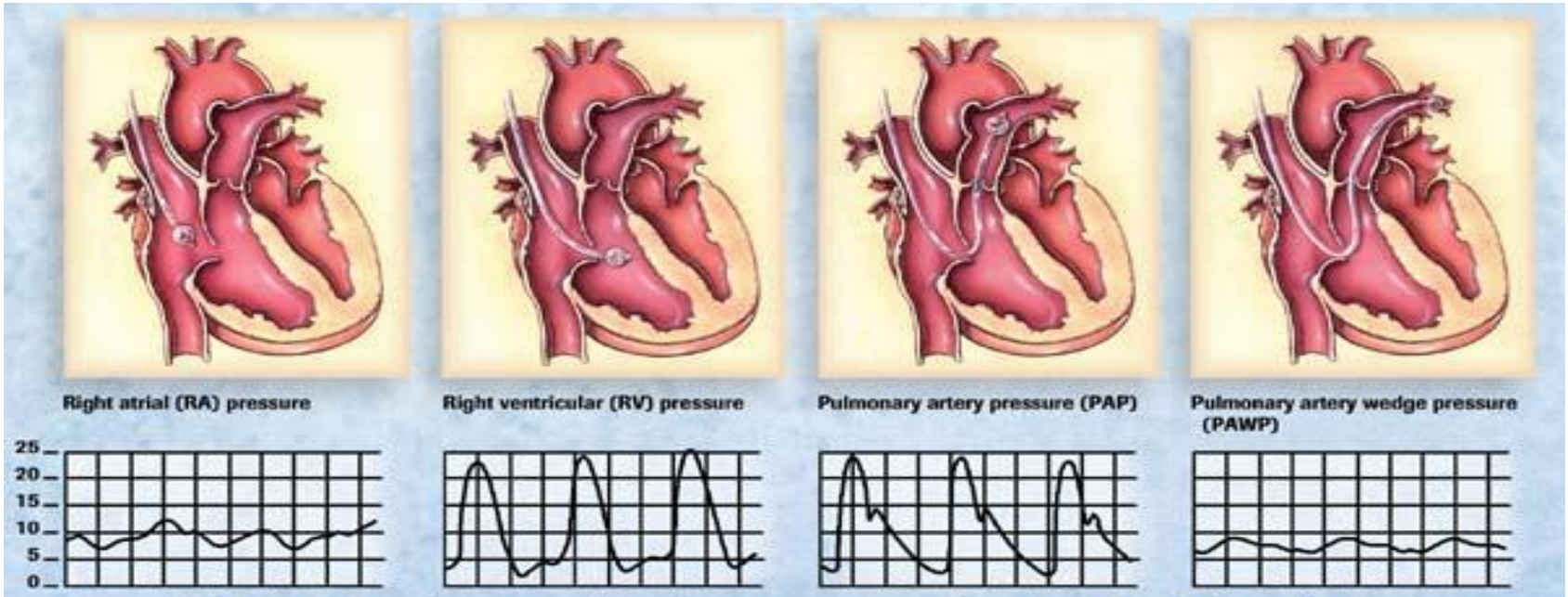
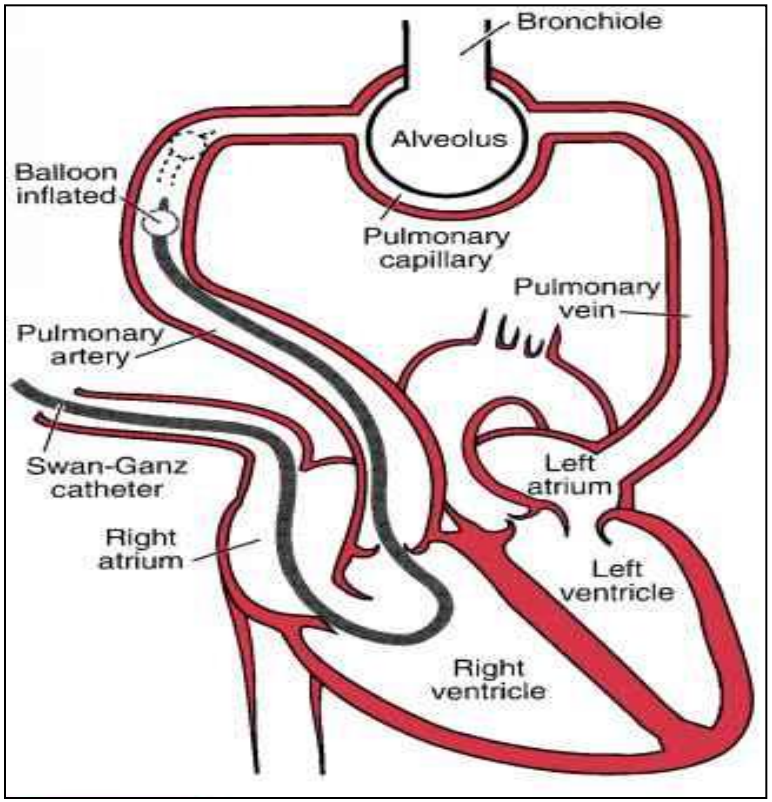
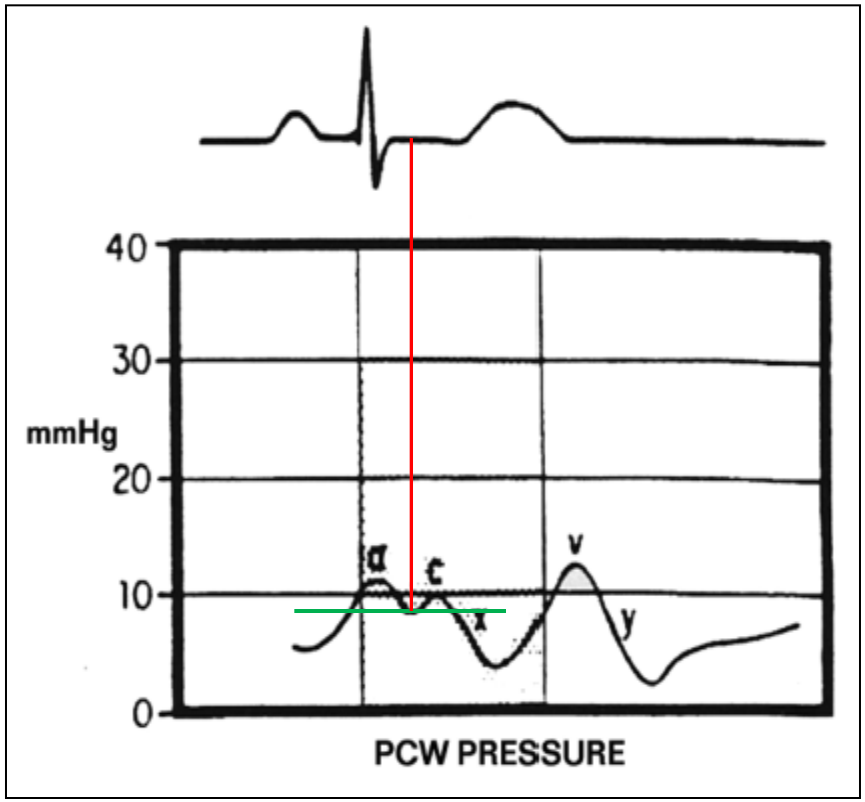


Figure 2: This is a typical waveform progression as the pulmonary artery catheter floats through the cardiac chambers. Monitoring these waveforms tells clinicians where in the heart the catheter is as it advances.

Pressão Medida após Insuflação do Balão Distal

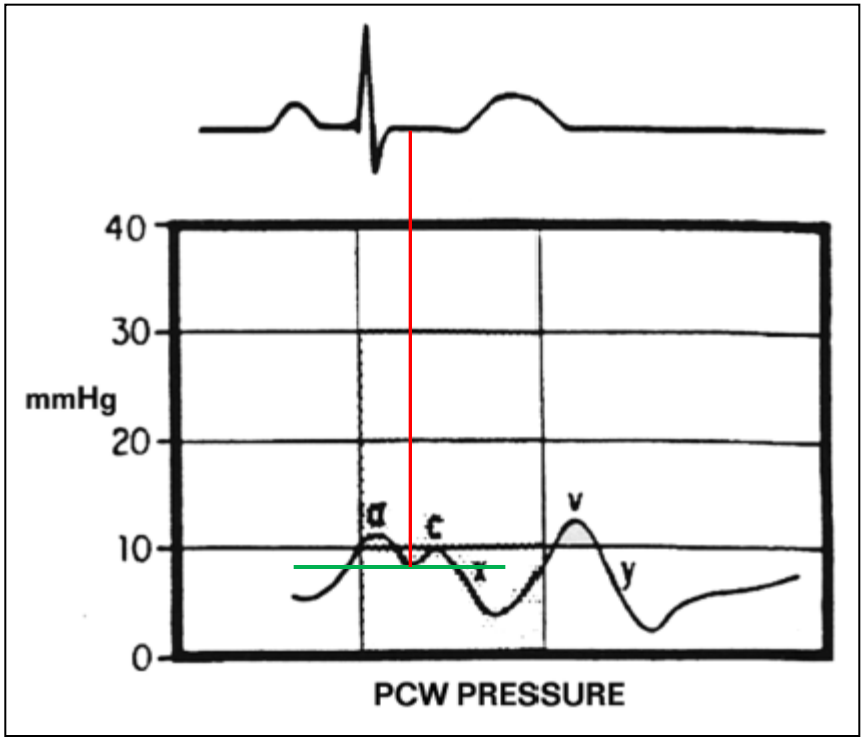
- Pressão veno-capilar pulmonar ou pressão na aurícula esquerda





Medição Correcta da POAP como Índice de Pré-Carga

- Pressão tele-diastólica no fim da expiração



CATETER DA ARTÉRIA PULMONAR – IMPACTO NA MORTALIDADE

Impact of the Pulmonary Artery Catheter in Critically Ill Patients

Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Monica R. Shah, MD, MHS, MSJ
Vic Hasselblad, PhD
Lynne W. Stevenson, MD
Cynthia Binanay, RN, BSN
Christopher M. O'Connor, MD
George Sopko, MD, MPH
Robert M. Califf, MD

Context Randomized clinical trials (RCTs) evaluating the pulmonary artery catheter (PAC) have been limited by small sample size. Some nonrandomized studies suggest that PAC use is associated with increased morbidity and mortality.

Objective To estimate the impact of the PAC device in critically ill patients.

Data Sources MEDLINE (1985-2005), the Cochrane Controlled Trials Registry (1988-2005), the National Institutes of Health ClinicalTrials.gov database, and the US Food and Drug Administration Web site for RCTs in which patients were randomly assigned to PAC or no PAC were searched. Results from the ESCAPE trial of patients with severe heart failure were also included. Search terms included *pulmonary artery catheter*, *right heart catheter*, *catheter*, and *Swan-Ganz*.

Study Selection Eligible studies included patients who were undergoing surgery, in the intensive care unit (ICU), admitted with advanced heart failure, or diagnosed with acute respiratory distress syndrome and/or sepsis; and studies that reported death and the number of days hospitalized or the number of days in the ICU as outcome measures.

Data Extraction Information on eligibility criteria, baseline characteristics, interventions, outcomes, and methodological quality was extracted by 2 reviewers. Disagreements were resolved by consensus.

Data Synthesis In 13 RCTs, 5051 patients were randomized. Hemodynamic goals and treatment strategies varied among trials. A random-effects model was used to estimate the odds ratios (ORs) for death, number of days hospitalized, and use of inotropes and intravenous vasodilators. The combined OR for mortality was 1.04 (95% confidence interval [CI], 0.90-1.20; $P=.59$). The difference in the mean number of days hospitalized for PAC minus the mean for no PAC was 0.11 (95% CI, –0.51 to 0.74; $P=.73$). Use of the PAC was associated with a higher use of inotropes (OR, 1.58; 95% CI, 1.19-2.12; $P=.002$) and intravenous vasodilators (OR, 2.35; 95% CI, 1.75-3.15; $P<.001$).

Conclusions In critically ill patients, use of the PAC neither increased overall mortality or days in hospital nor conferred benefit. Despite almost 20 years of RCTs, a clear strategy leading to improved survival with the PAC has not been devised. The neutrality of the PAC for clinical outcomes may result from the absence of effective evidence-based treatments to use in combination with PAC information across the spectrum of critically ill patients.

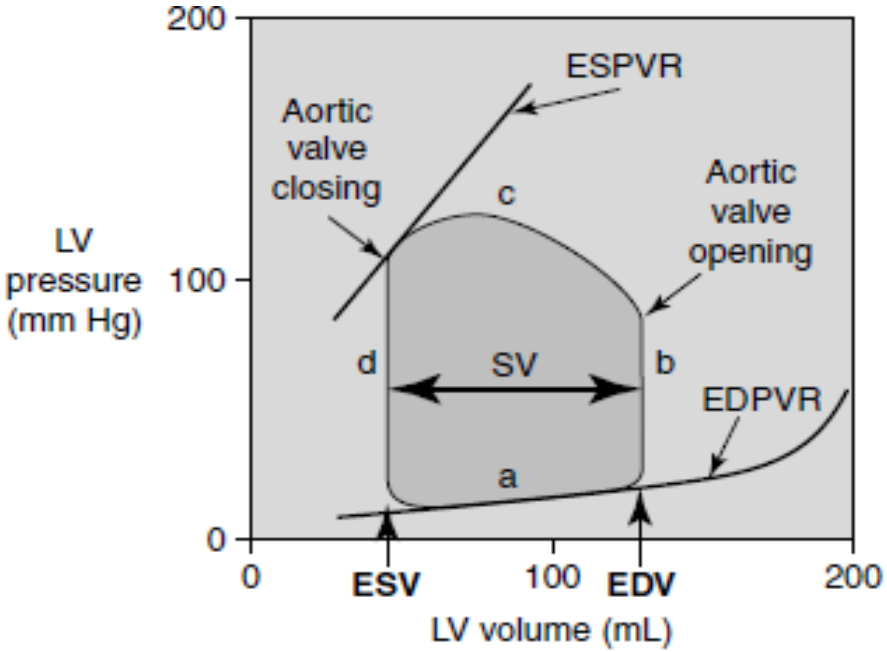
JAMA. 2005;294:1664-1670 www.jama.com

Definição

- Quantidade de sangue que se desloca, por unidade de tempo, do sistema venoso para o sistema arterial por forma a suprir as necessidade de perfusão tecidular do organismo
- Débito Cardíaco = Volume Sistólico (VS) x Frequência Cardíaca (FC)

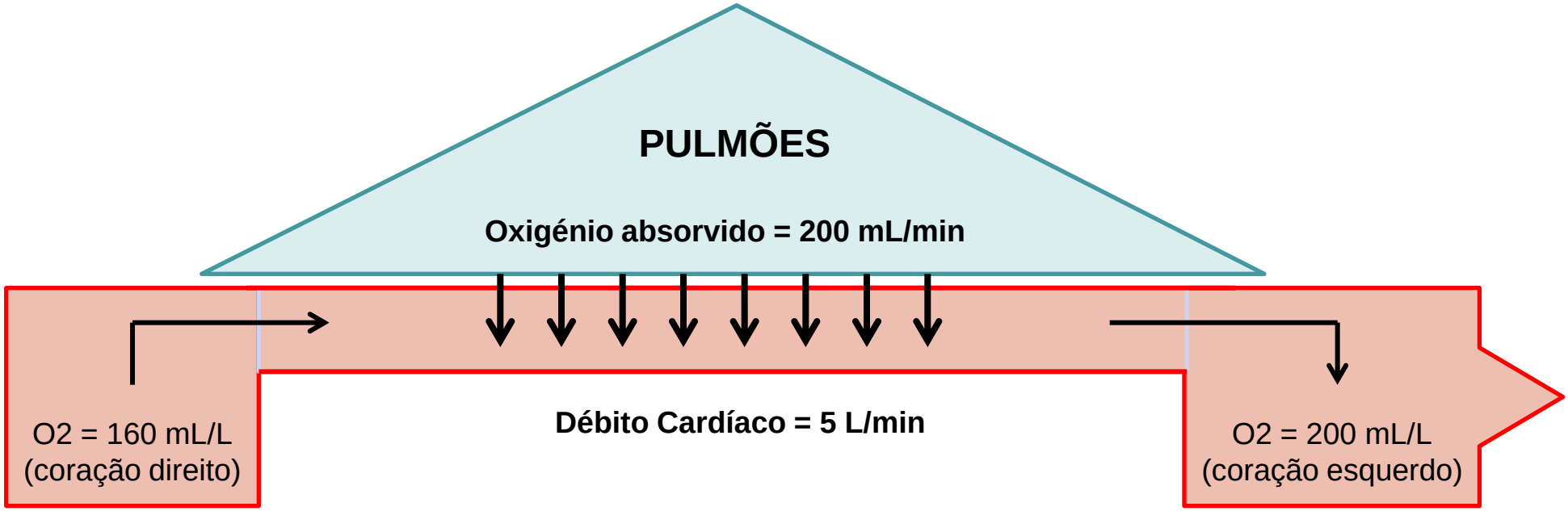
Determinantes do Débito Cardíaco

- Pré-Carga
- Pós-Carga
- Contractibilidade



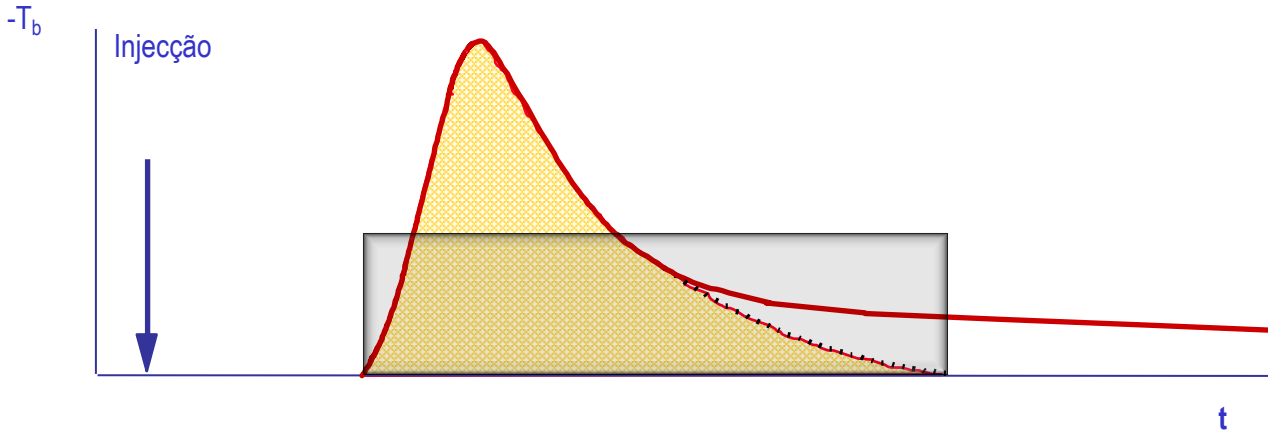
Princípio de *Fick*

- Débito Cardíaco = $\frac{O_2 \text{ absorvido por minuto pelos pulmões (mL/min)}}{\text{diferença arterio-venosa de } O_2 \text{ (mL/L de sangue)}}$
- Taxa de O_2 absorvida: valor medido VS cálculo aproximado

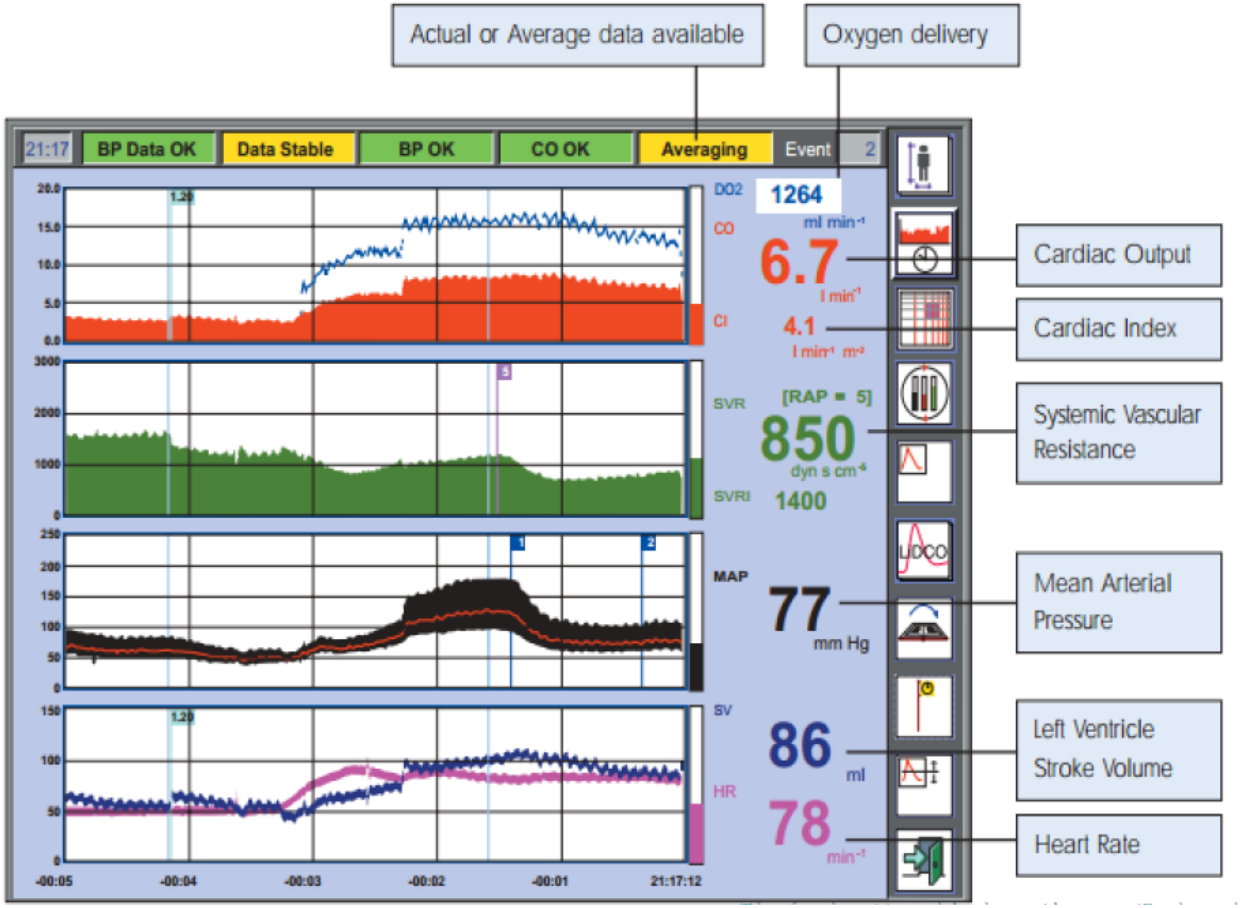


Diluição de Marcador - Equação de Stewart-Hamilton

- Injectada uma “massa” conhecida de marcador
- Medida a concentração do marcador ao longo do tempo
- DC (mL/min) = $\dfrac{\text{miligramas do marcador injectado x 60 (seg)}}{\text{[ ] média marcador (mg/mL) x duração da curva (seg)}}$

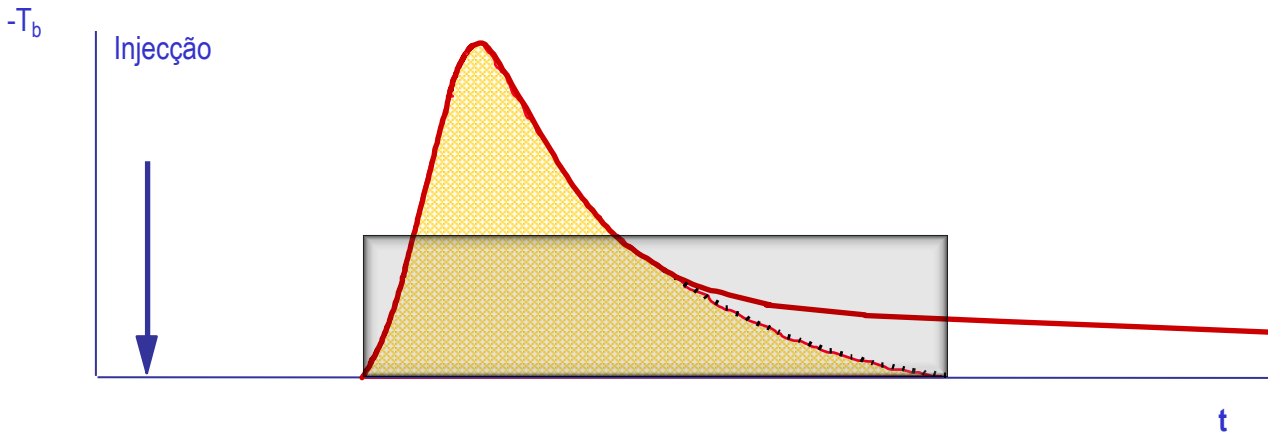


Princípio Utilizado no "*LiDCOplus*" (utilização de lítio)



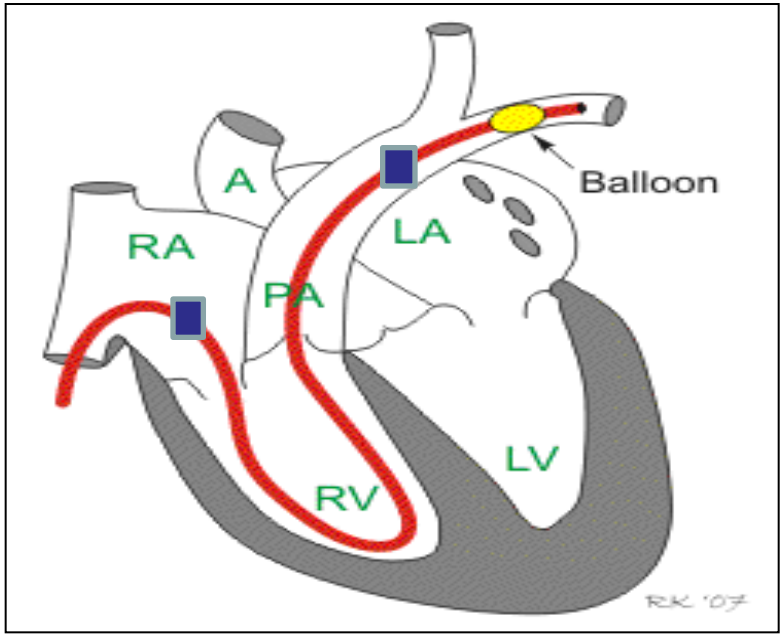
Princípio da Conservação de Energia

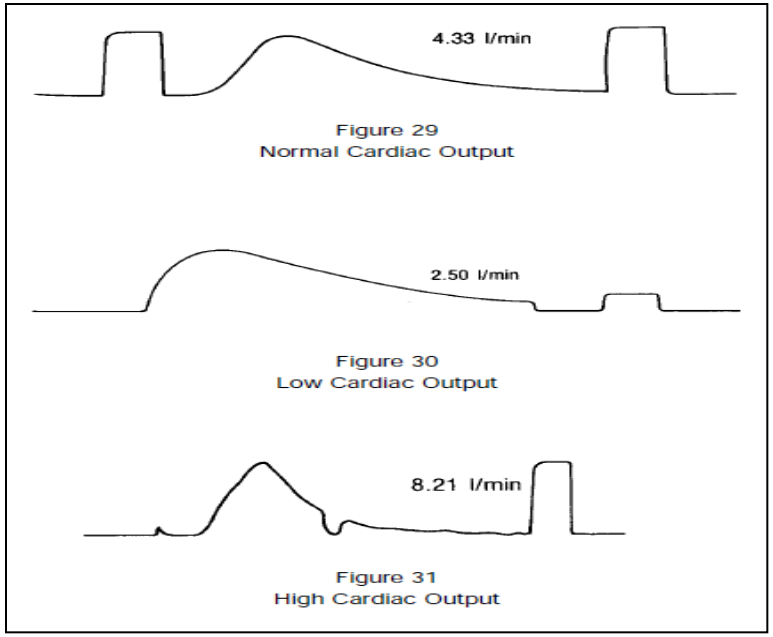
- Adaptação da equação de *Stewart-Hamilton*
- Termodíluição nas cavidades direitas (*Swan-Ganz*)
- Termodíluição transpulmonar (*PiCCO*, *EV1000*)



Termodíluição por Bolus Intermitentes

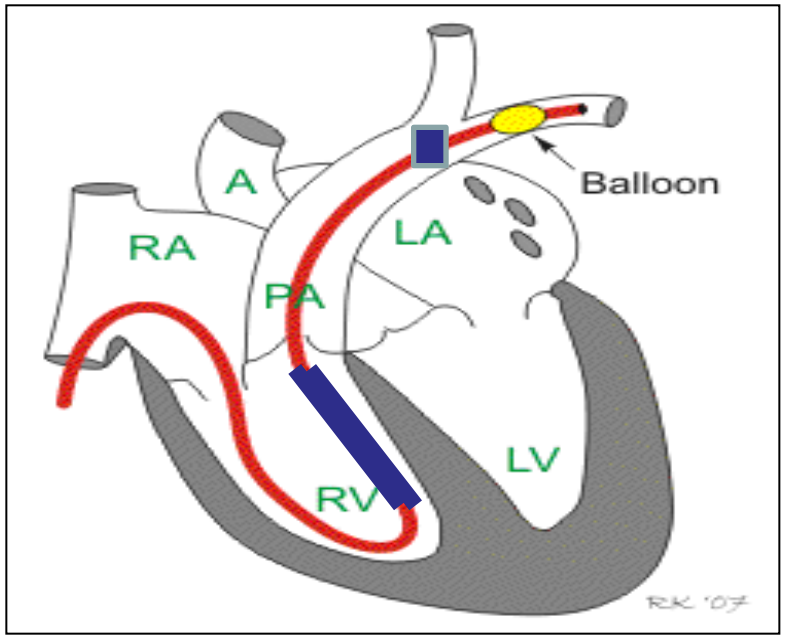
- Injecção de soro frio no lúmen proximal (aurícula direita)
- Detecção da temperatura pelo térmistor distal (artéria pulmonar)





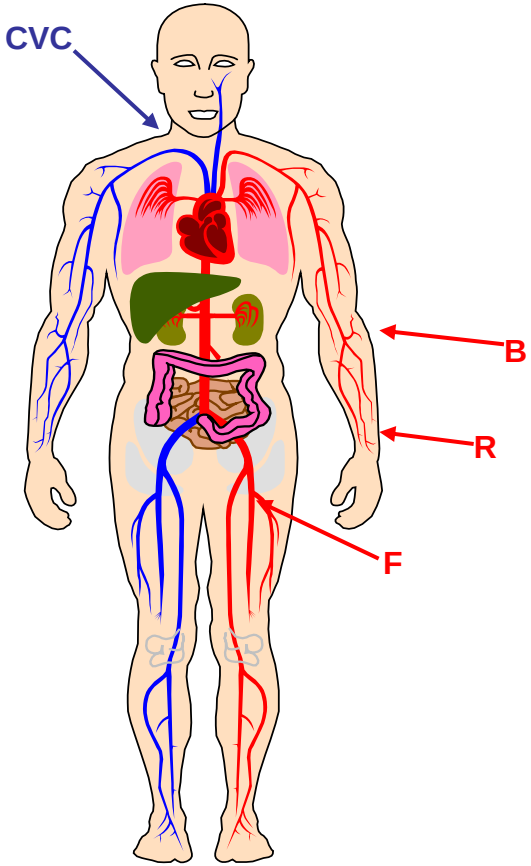
Termodíluição Contínua

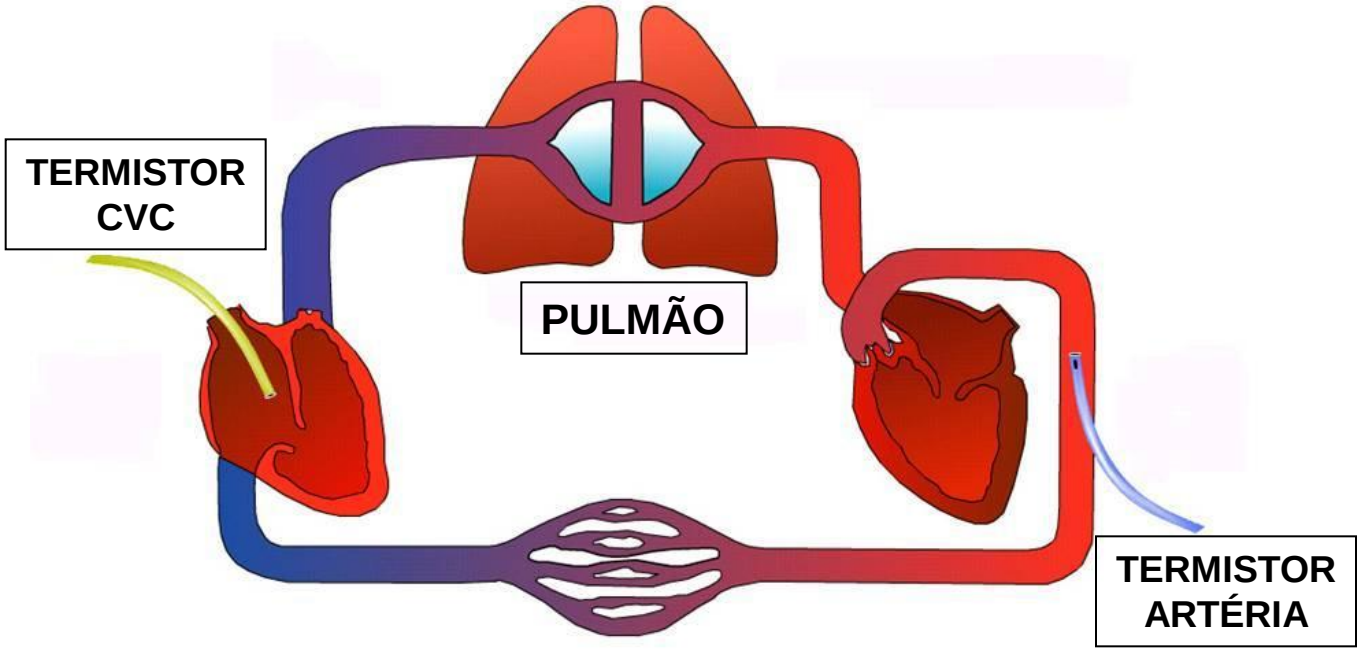
- Filamento eléctrico emitindo pulsos contínuos de calor (30-60 seg.)
- Detecção contínua da temperatura pelo térmistor distal do cateter



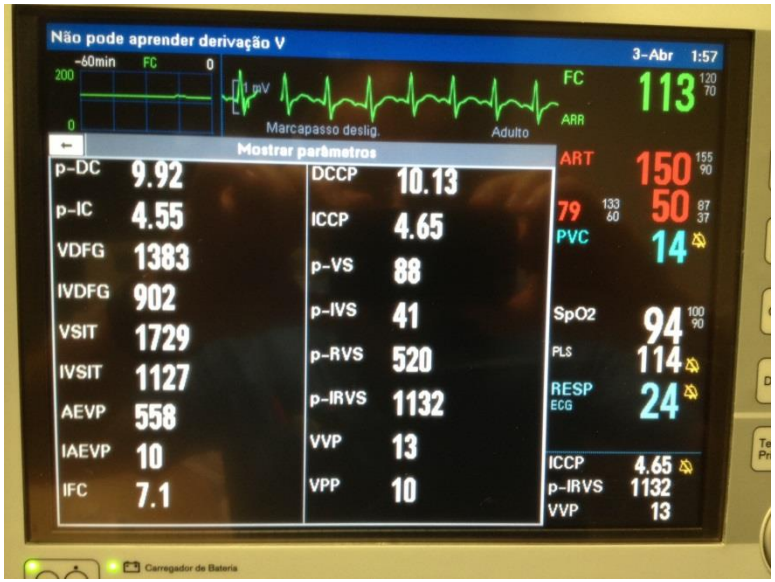
Termodíluição por Bolus Intermitentes

- Injecção de soro frio pelo CVC (VJI ou VSC)
- Detecção da temperatura pelo térmistor num cateter arterial periférico



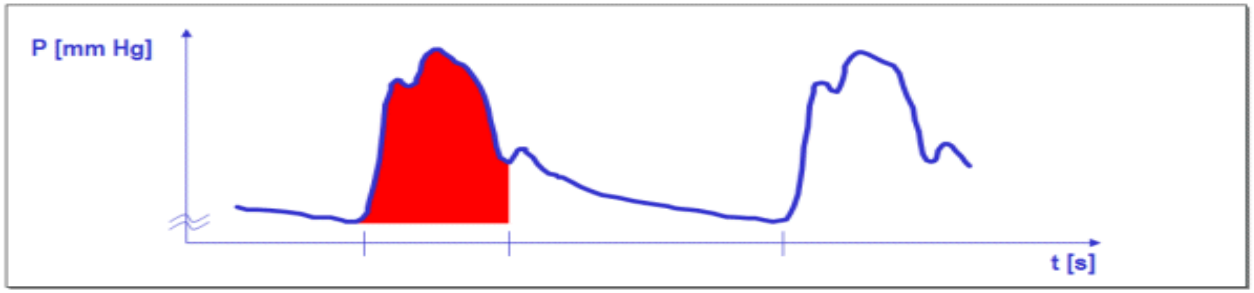


Termodiluição Transpulmonar (*PiCCO* e *EV1000*)



DC Contínuo por Análise Contínua da Pressão de Pulso

Pressão arterial = débito cardíaco x resistência sistémica
Análise da área abaixo da curva durante a sístole
Correlação com a impedância aórtica
Cálculo do volume sistólico / débito cardíaco

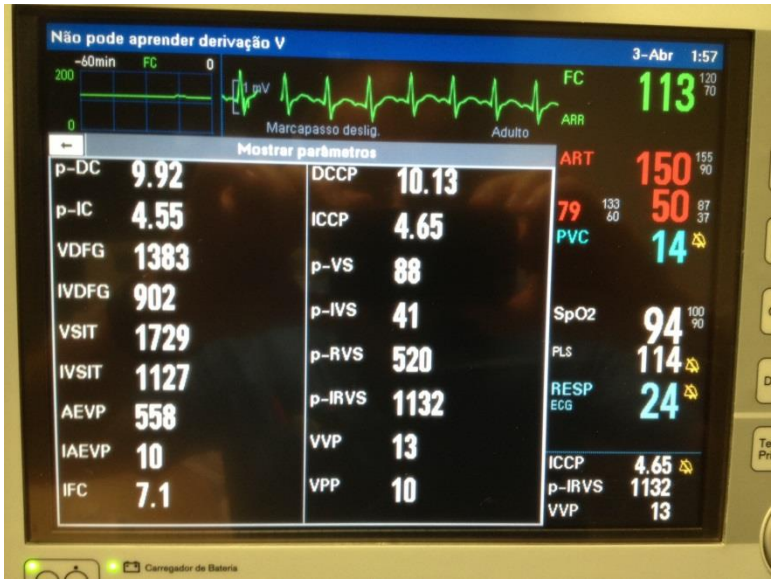


$$PCCO = cal \cdot HR \cdot \int_{Systole} \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Patient-specific calibration factor (determined by thermodilution) | Heart rate | Area under pressure curve | Aortic compliance | Shape of pressure curve

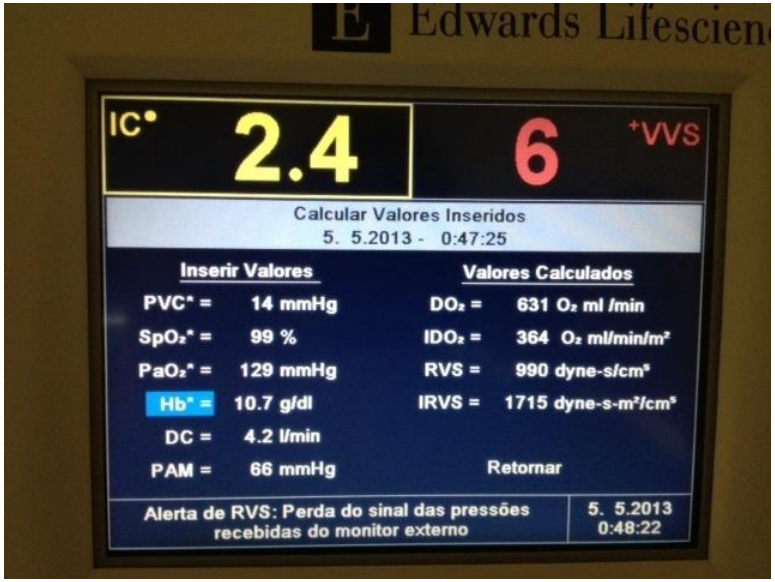
Métodos Calibrados (*PiCCO*, *EV1000*)

- Aferição pela termodiluição



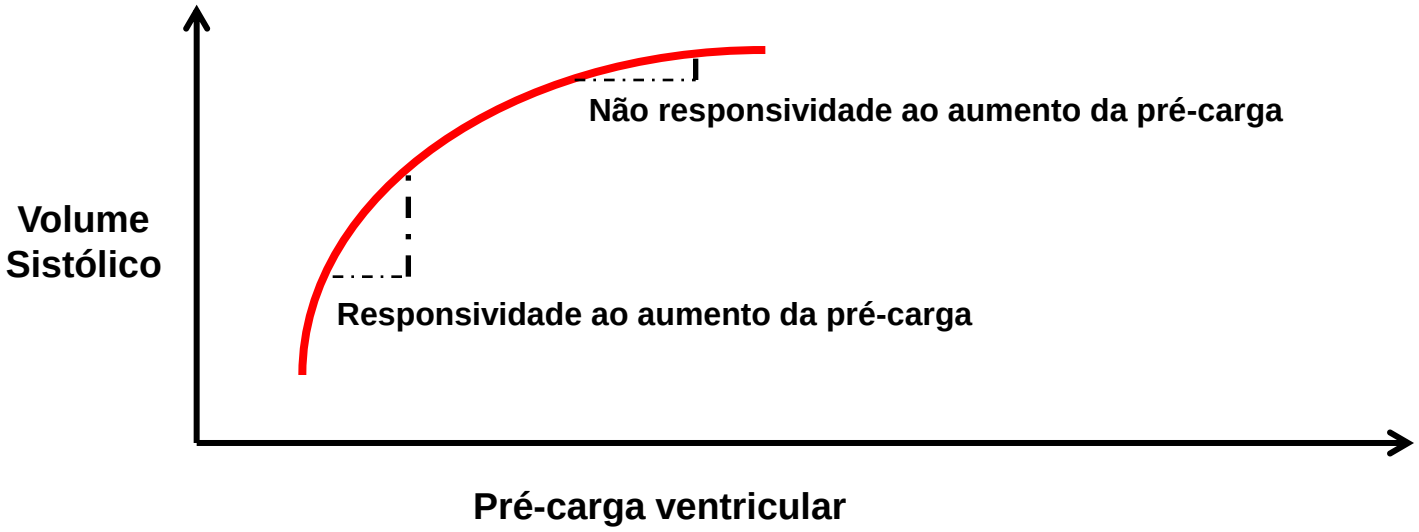
Métodos Não Calibrados (*Vigileo*, *LiDCOrapid*)

Análise contínua da curva de pressão isoladamente
Dados da *compliance* aórtica extrapolados (idade, sexo, área corporal)



Aumento do Débito Cardíaco se administração de volume ?

Dependência da relação de *Frank-Starling*
Relação curvilínea entre a pré-carga ventricular e o volume sistólico



Fácil de prever em alguns doentes…

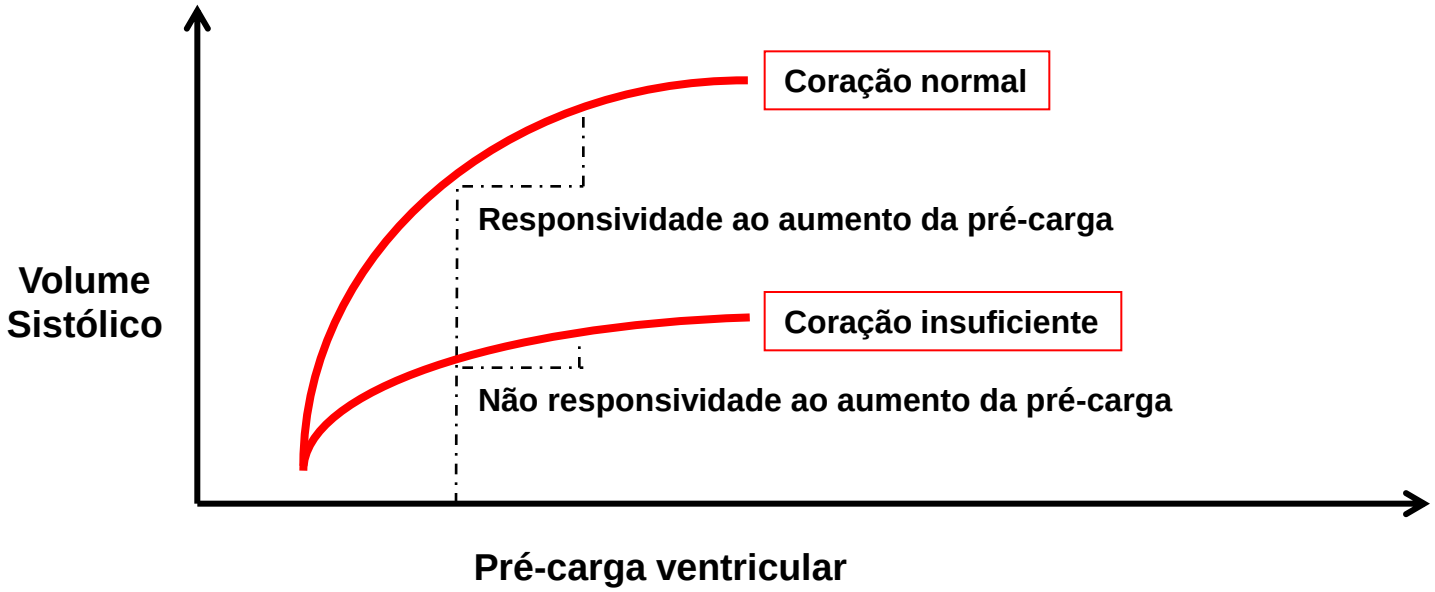
- Admissão no SU com choque hemorrágico, desidratação, sépsis…

Difícil de avaliar após a primeira fase de ressuscitação

- Inespecificidade dos sinais clássicos de depleção de volume
  taquicardia, hipotensão, oligúria, …

Pressão Venosa Central e Pressão de Oclusão da AP

- Não são bons preditores de responsividade ao volume
- Podem ser utilizados grosseiramente para avaliar o aumento de pressões após a administração de fluidos



Testar a Curva de *Frank-Starling* à Cabeceira do Doente

- Provocar um aumento da pré-carga
  - elevação passiva das pernas
  - administração rápida de 250-500 cc de volume ("*fluid challenge*")
- Avaliar a resposta em termos de aumento do volume sistólico
  - avaliação da variação da pressão sistólica
  - avaliação da variação da pressão de pulso

RESPONSIVIDADE AO VOLUME – TESTES DINÂMICOS

clinical investigations in critical care

Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients*

Thierry Boulain, MD; Jean-Michel Achard, MD; Jean-Louis Teboul, MD; Christian Richard, MD; Dominique Perrotin, MD; and Guy Ginies, MD

Objective: **To test the hypothesis that passive leg raising (PLR) induces changes in arterial pulse pressure that can help to predict the response to rapid fluid loading (RFL) in patients with acute circulatory failure who are receiving mechanical ventilation.**
Design: **Prospective clinical study.**
Setting: **Two medical ICUs in university hospitals.**
Patients: **Thirty-nine patients with acute circulatory failure who were receiving mechanical ventilation and had a pulmonary artery catheter in place.**
Interventions: **PLR for > 4 min and a subsequent 300-mL RFL for > 20 min.**
Measurements and main results: **Radial artery pulse pressure (PPrad), heart rate, right atrial pressure, pulmonary artery occlusion pressure (PAOP), and cardiac output were measured invasively in a population of 15 patients at each phase of the study procedure (*ie*, before and during PLR, and then before and after RFL). PPrad, PAOP, and stroke volume (SV) significantly increased in patients performing PLR. These changes were rapidly reversible when the patients' legs were lowered. Changes in PPrad during PLR were significantly correlated with changes in SV during PLR ($r = 0.77$; $p < 0.001$). Changes in SV induced by PLR and by RFL were significantly correlated ($r = 0.89$; $p < 0.001$). Finally, PLR-induced changes in PPrad were significantly correlated to RFL-induced changes in SV ($r = 0.84$; $p < 0.001$). In a second population of 24 patients, we found the same relationship between PLR-induced changes in PPrad and RFL-induced changes in SV ($r = 0.70$; $p < 0.001$).**
Conclusion: **The response to RFL could be predicted noninvasively by a simple observation of changes in pulse pressure during PLR in patients with acute circulatory failure who were receiving mechanical ventilation.** ***(CHEST 2002; 121:1245–1252)***

Key words: arterial compliance; arterial pulse pressure; baroreflex; hypovolemia; postural maneuvers; shock; stroke volume; vascular volume expansion

Abbreviations: DAP = diastolic arterial pressure; HR = heart rate; LPBR = low-pressure baroreceptor; MAP = mean arterial pressure; PAOP = pulmonary artery occlusion pressure; PLR = passive leg raising; PPrad = radial artery pulse pressure; RFL = rapid fluid loading; SAP = systolic arterial pressure; SV = stroke volume

Interacção Coração-Pulmão Durante a Ventilação

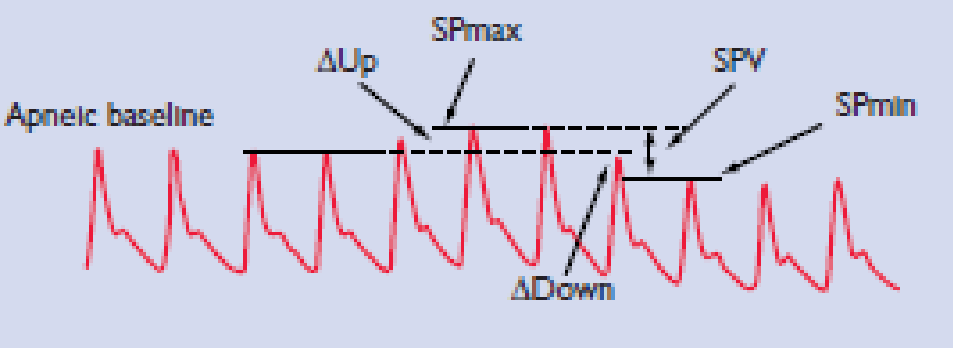
- Alterações cíclicas na pré-carga ventricular durante a ventilação
- Ocorrência de modificações cíclicas do volume sistólico
- Dependência da “zona” da curva em que o coração está a funcionar

The changes in ventricular volume and afterload that occur in the early phases of inspiration and expiration during intermittent positive pressure ventilation (IPPV)

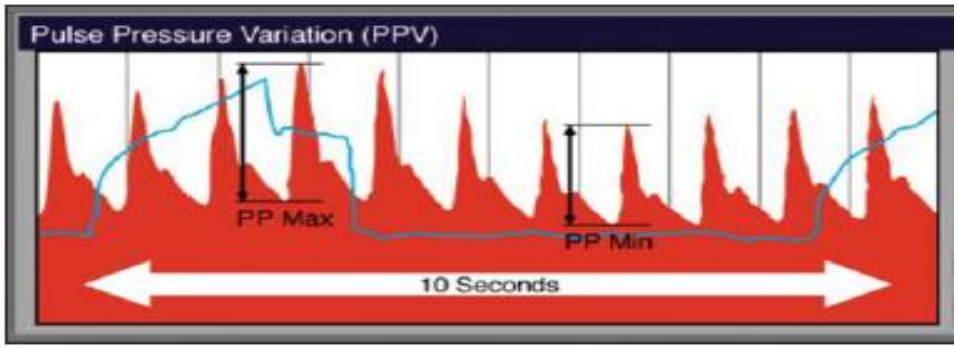
Early inspiration in IPPV	Early expiration in IPPV
↑ Left ventricular end diastolic volume	↓ Left ventricular end diastolic volume
↓ Systemic afterload	↑ Systemic afterload
↓ Right ventricular end diastolic volume	↑ Right ventricular end diastolic volume
↑ Pulmonary afterload	↓ Pulmonary afterlod
↑ Systemic blood pressure	↓ Systemic blood pressure

Modificações Induzidas na Curva de Pressão de Pulso

- Variação da pressão sistólica *(SPV)*: N < 10 mmHg



- Variação da pressão de pulso *(PPV)*: N < 13%



RESPONSIVIDADE AO VOLUME – VARIAÇÃO HEMODINÂMICA COM A VENTILAÇÃO

critical care review

Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients*

A Critical Analysis of the Evidence

Frédéric Michard, MD, PhD; and Jean-Louis Teboul, MD, PhD

Study objective: **To identify and critically review the published peer-reviewed, English-language studies investigating predictive factors of fluid responsiveness in ICU patients.**
Design: **Studies were collected by doing a search in MEDLINE (from 1966) and scanning the reference lists of the articles. Studies were selected according to the following criteria: volume expansion performed in critically ill patients, patients classified in two groups (responders and nonresponders) according to the effects of volume expansion on stroke volume or on cardiac output, and comparison of responder and nonresponder patients' characteristics before volume expansion.**
Results: **Twelve studies were analyzed in which the parameters tested were as follows: (1) static indicators of cardiac preload (right atrial pressure [RAP], pulmonary artery occlusion pressure [PAOP], right ventricular end-diastolic volume [RVEDV], and left ventricular end-diastolic area [LVEDA]); and (2) dynamic parameters (inspiratory decrease in RAP [ΔRAP], expiratory decrease in arterial systolic pressure [Δdown], respiratory changes in pulse pressure [ΔPP], and respiratory changes in aortic blood velocity [ΔVpeak]). Before fluid infusion, RAP, PAOP, RVEDV, and LVEDA were not significantly lower in responders than in nonresponders in three of five studies, in seven of nine studies, in four of six studies, and in one of three studies, respectively. When a significant difference was found, no threshold value could discriminate responders and nonresponders. Before fluid infusion, ΔRAP, Δdown, ΔPP, and ΔVpeak were significantly higher in responders, and a threshold value predicted fluid responsiveness with high positive (77 to 95%) and negative (81 to 100%) predictive values.**
Conclusion: **Dynamic parameters should be used preferentially to static parameters to predict fluid responsiveness in ICU patients.** ***(CHEST 2002; 121:2000–2008)***

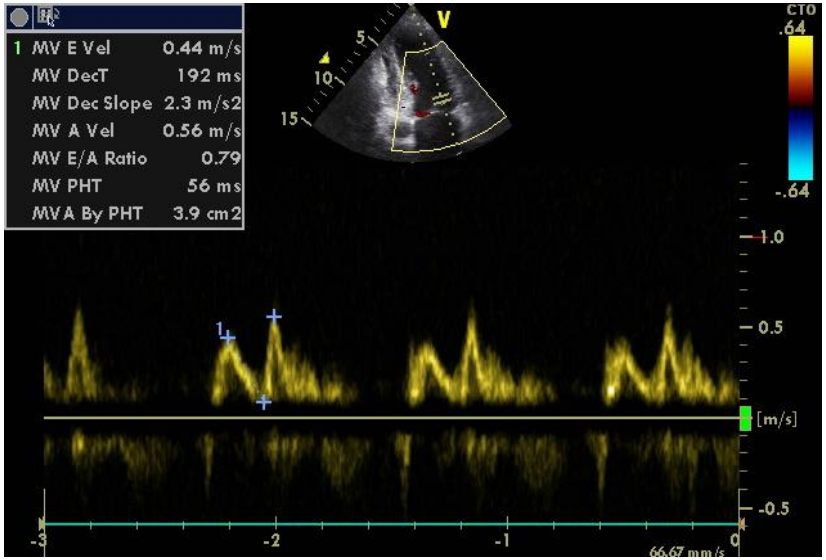
Key words: arterial pressure; cardiac output; cardiac preload; fluid responsiveness; left ventricular end-diastolic area; pulmonary artery occlusion pressure; right atrial pressure; right ventricular end-diastolic volume; stroke volume; volume expansion

Abbreviations: Δdown = expiratory decrease in arterial systolic pressure; LVEDA = left ventricular end-diastolic area; PAOP = pulmonary artery occlusion pressure; PEEP = positive end-expiratory pressure; ΔPP = respiratory changes in arterial pulse pressure; RAP = right atrial pressure; ΔRAP = inspiratory decrease in right atrial pressure; RVEDV = right ventricular end-diastolic volume; ΔVpeak = respiratory changes in aortic peak velocity

Método não invasivo à cabeceira do doente

Avaliação da pré-carga esquerda e direita

Estimativa da Pressão na AE pela avaliação do fluxo-transmitral
Estimativa da PVC pela avaliação do diâmetro da Veia Cava Inferior
…

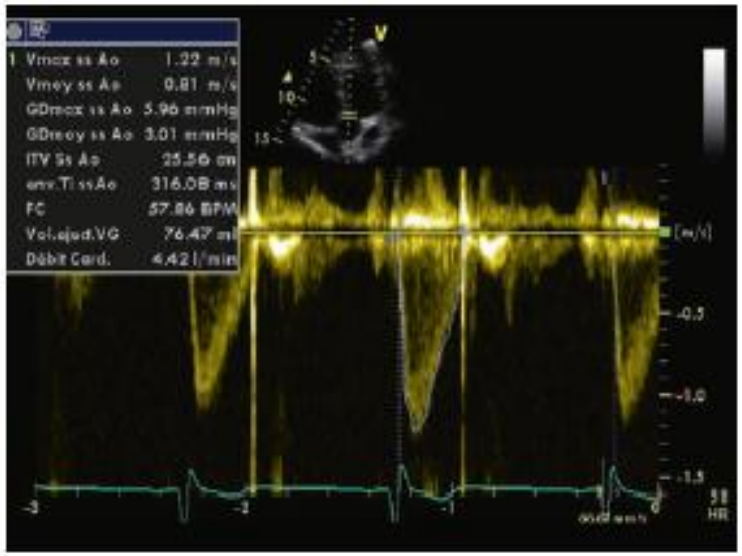


Método não invasivo à cabeceira do doente

Avaliação do Débito Cardíaco

Medição do diâmetro do trato de saída do VE (*LVOT*) e avaliação do VTI a nível do *LVOT*

…

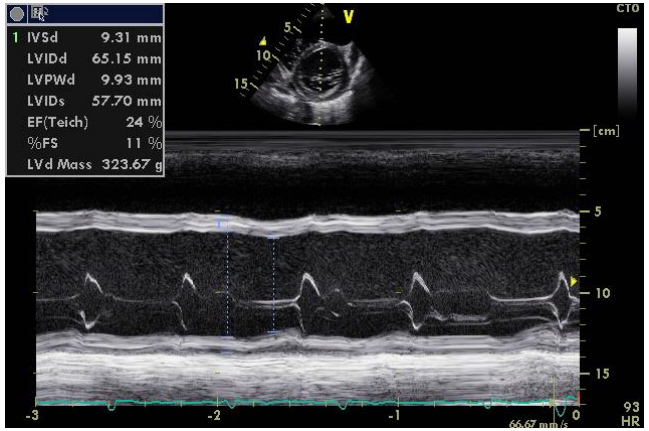


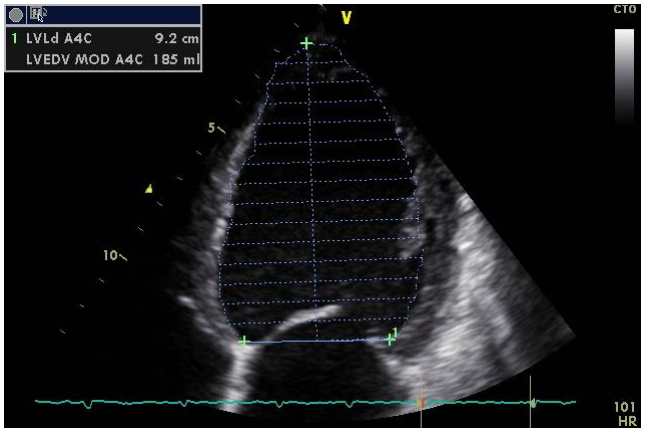
Método não invasivo à cabeceira do doente

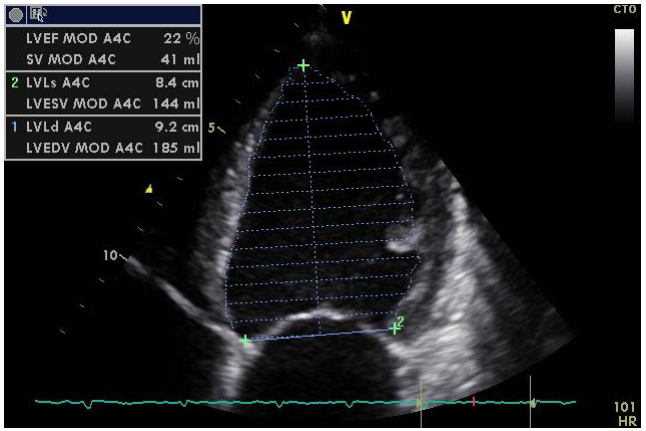
Avaliação da Contractilidade

Cálculo da Fracção de Ejecção do VE (método de Teicholz, método de Simpson, …)

…



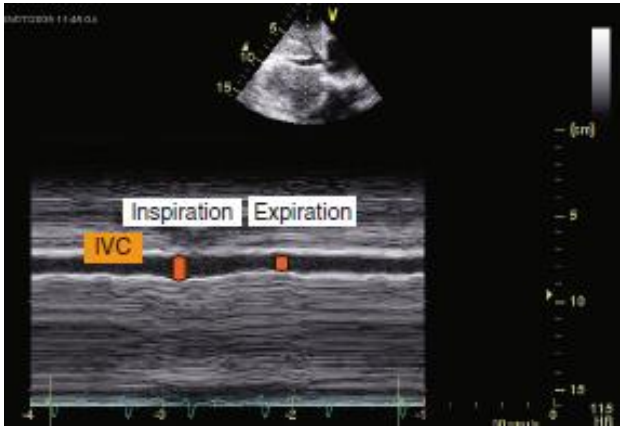


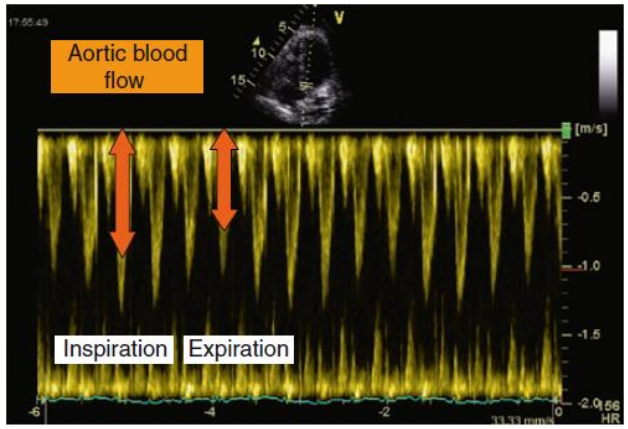


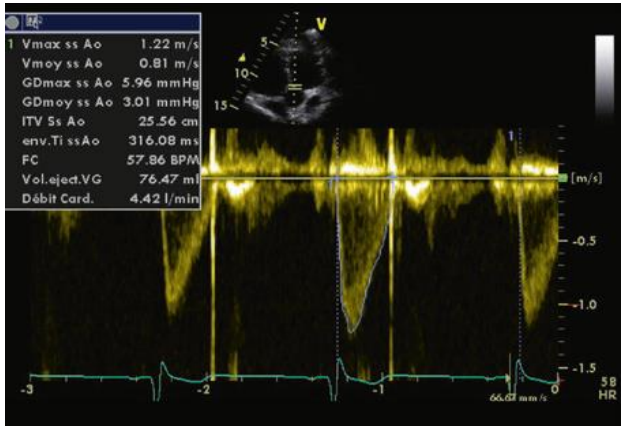
Método não invasivo à cabeceira do doente

Avaliação da Responsividade ao Volume

Avaliação da variabilidade da VCI
Avaliação da variabilidade do fluxo aórtico no doente sob VMI
Avaliação da variabilidade do DC / VTI em resposta a um fluid-clallenge / mini fluid-challenge
…



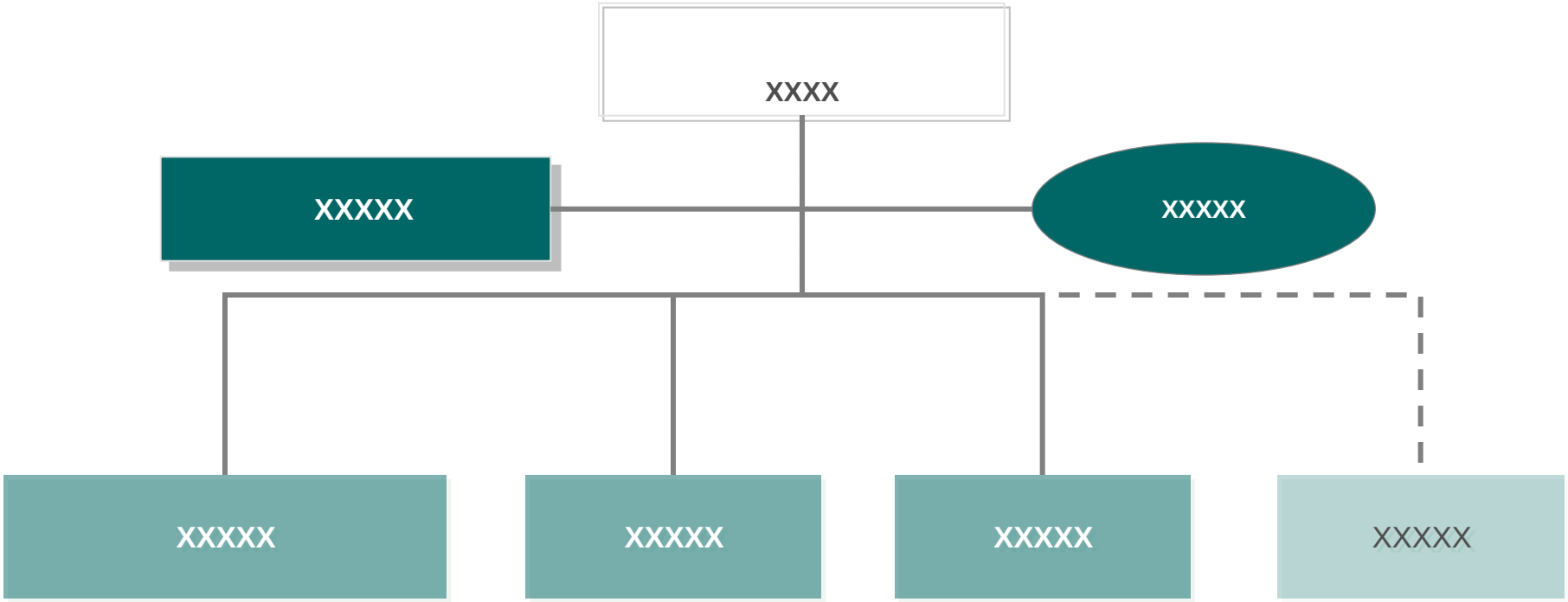




Bibliografia Aconselhada

- Vincent J.; TEXTBOOK OF CRITICAL CARE; 2011; Elsevier; 533-537, 677-695.
- Stouffer A.; CARDIOVASCULAR HEMODYNAMICS FOR THE CLINITIAN; 2008; Blackwell; 3-87.
- Ragosta M.; TEXTBOOK OF CLINICAL HEMODYNAMICS; 2008; Elsevier; 16-50.
- Chew M.; Haemodynamic Monitoring Using Arterial Waveform Analysis; Critical Care 2013; 234-241.
- Magder S.; Central Venous Pressure Monitoring; Current Opinion in Critical Care 2006; 219-227.
- Backer D.; Pulse Pressure Variations to Predict Fluid Responsiveness: Influence of Tidal Volume; Intensive Care Medicine 2005; 517-523.
- Parry-Jones A.; Aretrial Pressure and Stroke Volume variability as Measurementes for Cardiovascular Optimisation; International Journal of Intensive Care 2003.
- Pinsky M.; Rationale for Cardiovascular Monitoring; Current Opinion in Critical Care 2003; 222-224.
- Bendjlid K.; Fluid Responsiveness im Mechanically Ventilated Patients: a Review of Indices Used in Intensive Care; Intensive Care Medicine 2003; 352-360.
- Michard F.; Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patientes; Chest 2002; 2000-2008
- Boulain T.; Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients; Chest 2002; 1245-1252.

XXXXXxxxxx



XXXXX

XXXX

XXX

XXXX
XXXX

XXXX

- XXXXX
- XXXXX

XXXXX

XXXXX

XXXXX

XXXXX

- XXX
- XXX
- XXX
- XXX
- XXX
- XXX

XXXXX

XXXXX

XXXX

- XXXX
- XXXX
- XXXX
- XXXX

- **XXXX**
  - XXXX
  - XXXX
- **XXXX**
- **XXXX**

- **XXXX**
- **XXXX**
- **XXXX**

- XXXX
- XXXX
- XXXX
- XXXX

- XXX
  - XXXX
  - XXXX
  - XXXX

- XXXX
- XXXX
- XXXX
- XXXX

- XXXXX
- XXXXX
  - XXXXX
  - XXXXX
  - XXXXX
- XXXXX
  - XXXXX
- XXXXX
  - XXXXX
  - XXXXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXX

XXXXX

XXXXX

Xxxxx

XXXX

Xxx

Xxx

Xxx

xxx

Xxx

Xxx

Xxx

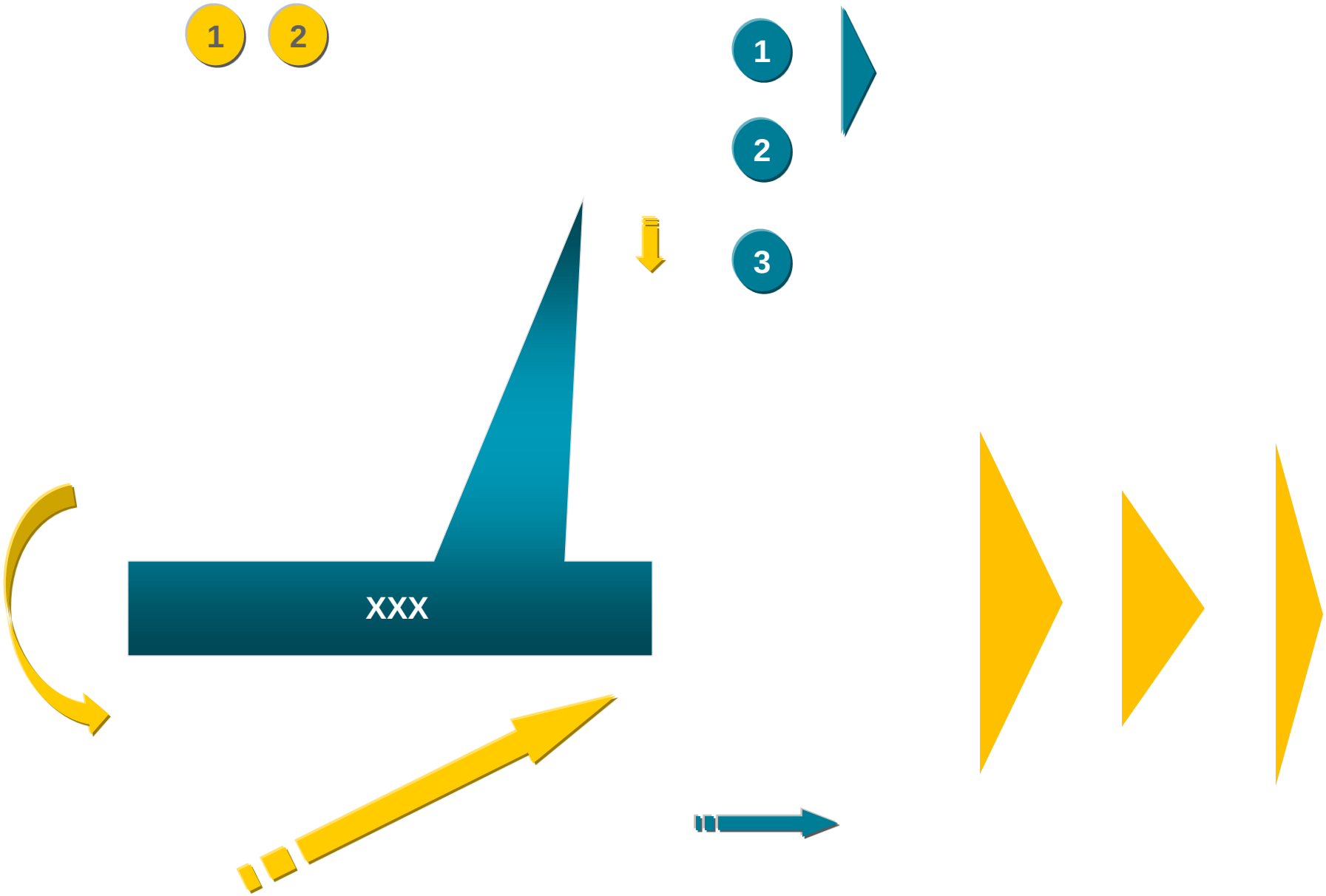
Xxx

XXXxxx

XXXxxx

XXXxxx

XXXXXxxx

Xxxxx

XXX