



# PiCCO ET EAU PULMONAIRE

**Xavier Monnet, Claire Mayeur, Jean-Louis Teboul**

Service de réanimation médicale, Hôpital de Bicêtre, APHP, EA 4046,  
Université Paris 11, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. E.mail : jean-louis.teboul@  
bct.aphp.fr

## INTRODUCTION

Physiologiquement, la pression hydrostatique qui règne dans les capillaires pulmonaires conduit à la filtration d'une quantité relativement importante d'eau depuis ces capillaires vers l'interstitium pulmonaire. La majeure partie de cette eau est cependant drainée par les vaisseaux lymphatiques de l'interstitium vers le canal thoracique, évitant ainsi l'œdème alvéolaire. L'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV) correspond au volume de liquide sorti du système vasculaire mais non drainé par le système lymphatique. Sa valeur normale est inférieure à 7 à 10 ml.kg<sup>-1</sup> de poids corporel.

L'œdème pulmonaire correspond à une augmentation anormale de l'EPEV et apparaît lorsque les capacités de drainage du système lymphatique sont dépassées. Le passage excessif d'eau des capillaires vers l'interstitium se fait soit du fait d'une augmentation de la pression hydrostatique pulmonaire (œdème pulmonaire hydrostatique), soit du fait d'une lésion, directe ou indirecte, de la barrière alvéolo-capillaire (œdème pulmonaire lésionnel). Dans le cas de l'œdème pulmonaire hydrostatique, l'augmentation concomitante de la pression dans le système cave supérieur contrecarre le drainage lymphatique par le canal thoracique et participe à la formation de l'œdème alvéolo-interstitiel.

L'accumulation de l'EPEV, qui peut atteindre 50 ml.kg<sup>-1</sup> de poids corporel [1], a pour conséquence une altération des échanges gazeux pulmonaires, une diminution de la compliance pulmonaire et une condensation pulmonaire. Cependant, ni l'examen clinique, ni la radiographie de thorax, ni la mesure des échanges gazeux ou de la compliance pulmonaire ne permettent une quantification valable de l'EPEV. Il est pourtant prouvé que le niveau d'EPEV est un critère pronostique de la mortalité chez les patients de réanimation [2]. De plus, il a été montré que la mesure de l'EPEV est plus bénéfique que celle de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) pour gérer les apports liquidiens de patients atteints de SDRA [3]. L'intérêt croissant suscité par l'EPEV a conduit au développement de plusieurs techniques permettant sa mesure. Nous envisagerons les techniques disponibles pour cette mesure avant d'envisager son intérêt clinique.

## **1. MESURE DE L'EAU PULMONAIRE EXTRA-VASCULAIRE**

Alors que l'examen clinique et la radiographie pulmonaire permettent généralement de faire le diagnostic positif d'œdème pulmonaire, aucun de ces deux moyens diagnostiques ne permet une quantification fiable et précise de l'EPEV au cours du SDRA [4]. La mesure de l'EPEV repose en fait sur des techniques sophistiquées telles que la gravimétrie, des méthodes d'imagerie pulmonaire ou la dilution transpulmonaire de marqueurs. Seule cette dernière permet une mesure de l'EPEV en pratique clinique [5].

### **1.1. GRAVIMÉTRIE**

La gravimétrie consiste en la mesure, sur des organes disséqués et isolés, du poids sec et humide des poumons. La part du poids humide revenant au volume sanguin est déduite de la mesure de l'hématocrite, l'EPEV constituant la part restante. Il s'agit donc d'une technique de mesure qui ne peut être utilisée qu'ex vivo, qui est réservée à la recherche expérimentale et qui ne permet de réaliser qu'une seule et unique mesure. Elle demeure la technique de référence à laquelle les autres méthodes de mesure de l'EPEV sont souvent comparées.

### **1.2. MÉTHODES DE DILUTION TRANSPULMONAIRE**

Ces méthodes sont fondées sur le principe selon lequel le volume dans lequel un indicateur se dilue peut être déduit de l'analyse mathématique de sa courbe de dilution. Selon le principe de Stewart et Hamilton, le volume (V) dans lequel se dilue un indicateur injecté dans la circulation sanguine est proportionnel au débit cardiaque et au temps de transit moyen mesuré sur la courbe de dilution détectée à la sortie du circuit selon la formule :  $V = \text{débit cardiaque} \times \text{temps de transit moyen de l'indicateur}$ . Ainsi, pour un débit cardiaque donné, plus la concentration d'un indicateur décroît lentement à la sortie du circuit, plus le volume de dilution de cet indicateur est grand. Appliqué à la mesure de l'EPEV, l'indicateur est injecté dans la veine cave supérieure à l'entrée dans le thorax et la dilution de l'indicateur est détectée dans l'aorte, à proximité de la sortie du thorax.

#### **1.2.1. TECHNIQUE DE DOUBLE DILUTION TRANSPULMONAIRE**

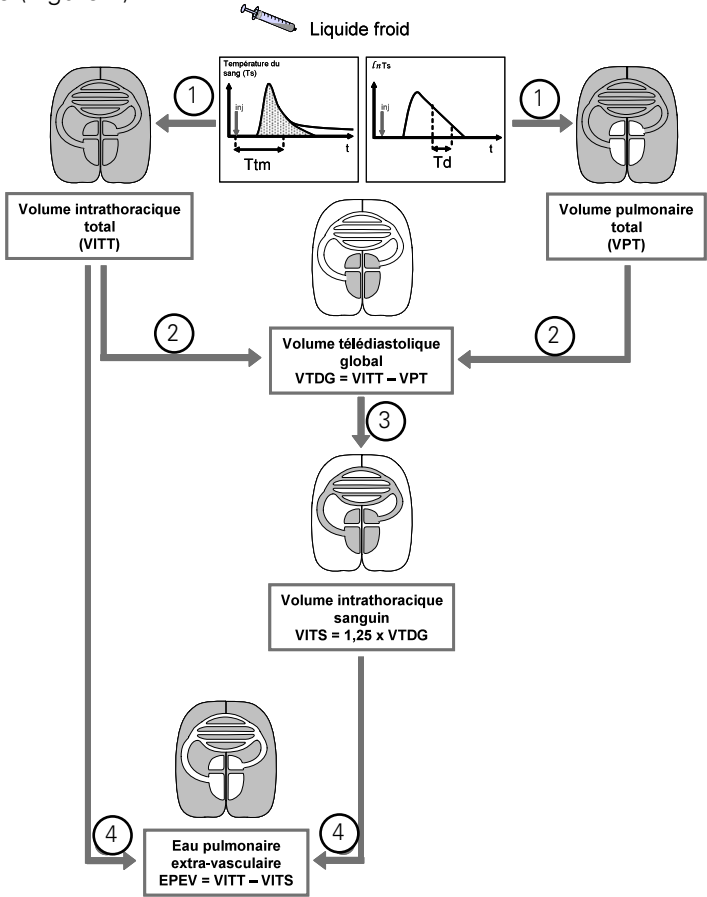
Cette technique repose sur l'injection simultanée de deux marqueurs différents : l'un, un liquide froid, diffuse dans l'ensemble du volume thoracique (volume intrathoracique total). L'autre, le vert d'indocyanine, ne diffuse que dans l'espace vasculaire (volume intrathoracique sanguin). La différence mesurée entre le volume de dilution de ces deux marqueurs (volume intrathoracique total – volume intrathoracique sanguin) correspond au volume thermique extravasculaire, c'est-à-dire au volume de l'EPEV dès lors que l'on néglige le volume représenté par les parois du myocarde et des vaisseaux thoraciques.

La mesure de l'EPEV par la double dilution transpulmonaire a été validée chez l'animal en comparaison à la gravimétrie [6, 7]. La reproductibilité de la mesure a également été bien documentée dans des études cliniques [8, 9]. La reproductibilité de la mesure d'EPEV par la double dilution transpulmonaire est inférieure à 10 % [9]. Néanmoins, l'utilisation clinique de la double dilution transpulmonaire en routine est limitée par le coût élevé du vert d'indocyanine et par la contrainte liée à la double injection des indicateurs. Ces limites sont contournées par la technique de dilution transpulmonaire qui n'utilise qu'un seul marqueur, le sérum physiologique froid [10].

#### **1.2.2. TECHNIQUE DE THERMODILUTION TRANSPULMONAIRE SIMPLE**

Avec cette technique, le volume intrathoracique total est toujours mesuré par dilution d'un indicateur thermique froid. En revanche, la mesure du volume intrathoracique sanguin est fondée sur le principe de Newman, selon lequel le volume (V) de la plus grande chambre dans laquelle se dilue un indicateur peut être estimé à partir du débit cardiaque et du temps de décroissance exponentielle de la courbe de thermodilution (mesuré d'après la transformation logarithmique de la courbe, Figure 1) selon la formule :  $V = \text{débit cardiaque} / \text{temps de décroissance}$ . Dans le cas de la thermodilution transpulmonaire, le plus grand volume de dilution d'un indicateur thermique est le volume pulmonaire total, somme du volume pulmonaire sanguin et de l'EPEV (Figure 1). En soustrayant le volume pulmonaire sanguin au volume intrathoracique total, on obtient le volume télédiastolique global, c'est-à-dire le volume contenu dans l'ensemble des quatre cavités cardiaques.

L'étape suivante est d'estimer le volume intrathoracique sanguin (Figure 1). Cette estimation est basée sur l'hypothèse que celui-ci est relié de façon proportionnelle au volume télédiastolique global [10] et que le facteur de proportionnalité est à peu près constant, ce qui a été confirmé par plusieurs observations cliniques [10-12]. Enfin, en soustrayant le volume intrathoracique sanguin ainsi estimé au volume intrathoracique total, une estimation de l'EPEV est obtenue (Figure 1).



**Figure 1 :** technique de mesure de l'eau extra-vasculaire pulmonaire par la technique de thermodilution transpulmonaire simple (T<sub>tm</sub>: temps de transit moyen, T<sub>d</sub>: temps de décroissance.). (Reproduite après permission d'après [39]).

La validité de cette technique de mesure de l'EPEV a été confirmée en référence à la double dilution transpulmonaire chez l'homme [10, 13] et à la gravimétrie chez l'animal [14-17]. C'est d'ailleurs cette technique de mesure de l'EPEV qui a été utilisée pour démontrer l'effet de thérapeutiques sur le volume de l'œdème pulmonaire lors du SDRA, chez l'animal [18, 19] comme chez l'homme [20]. Les biais parfois observés chez l'animal [15] doivent être rapportés au fait que le coefficient de proportionnalité entre volume télédiastolique global et volume intrathoracique sanguin, décrit chez l'homme (1,25) [10], n'est sans doute pas strictement applicable aux espèces animales.

Le système PiCCO™ (Pulsion Medical Systems™, Allemagne) permet d'utiliser la thermodilution transpulmonaire au lit du patient. La mesure de l'EPEV y est couplée à celle des autres volumes intrathoraciques et à celle du débit cardiaque [10]. Ce système constitue un progrès indiscutable par rapport à la double dilution en terme de simplicité de mise en œuvre. Rappelons que pour fonctionner, le moniteur PiCCO nécessite un cathéter veineux central (système cave supérieur) et un cathéter artériel fémoral dont la longueur et le diamètre sont supérieurs à ceux d'un cathéter artériel standard car il est muni d'une thermistance pour mesurer les modifications thermiques induites par les emboles de sérum froid (15 ml) injectés dans le cathéter veineux central [5].

### 1.2.3. LIMITES À LA MESURE DE L'EPEV PAR LES TECHNIQUES DE DILUTION TRANSPULMONAIRE

#### 1.2.3.1. *Sous-estimation de la valeur d'EPEV dans certains cas de SDRA*

Alors que dans le poumon normal, la mesure de l'EPEV par la double dilution transpulmonaire est concordante avec celle retrouvée par la gravimétrie [7], au cours du SDRA, elle peut être sous-estimée par les techniques de dilution transpulmonaire, en particulier pour les valeurs les plus élevées de l'EPEV [10, 12].

A l'origine de cette sous-estimation de l'EPEV se trouve en partie le fait que, dans certaines circonstances, l'indicateur froid diffuse mal dans certaines régions du poumon, conduisant à une sous-estimation du volume thoracique total par la thermodilution. Par exemple, la valeur de l'EPEV est réduite lors de l'occlusion d'une branche de l'artère pulmonaire [21]. Au cours du SDRA, la mauvaise diffusion de l'indicateur froid est en rapport avec la vasoconstriction des régions pulmonaires les plus condensées, sous l'effet conjugué de l'hypoxie et du volume de l'œdème qui environne les vaisseaux pulmonaires. Ceci explique pourquoi la sous-estimation de l'EPEV par les méthodes de dilution serait particulièrement manifeste dans les formes inhomogènes de SDRA comme le suggèrent des études expérimentales [22]. Ainsi lorsque sont créées chimiquement des lésions inhomogènes de SDRA [22], la mesure de l'EPEV est sous-estimée par la double dilution par rapport à la gravimétrie. A l'inverse, la mesure fournie par les deux techniques est concordante lorsque les lésions de SDRA expérimental sont homogènes, comme c'est le cas après instillation d'acide oléique [22, 23]. Il est probable qu'en cas de SDRA hétérogène, de larges zones mal perfusées sont inaccessibles à l'indicateur thermique dont la dilution est au contraire redistribuée vers les zones les moins œdémateuses. Ces études suggèrent que la mesure de l'EPEV par thermodilution ou dilution thermo-colorée est moins fiable dans les SDRA pulmonaires que dans les SDRA extra-pulmonaires même si chez l'homme, l'impact de ces phénomènes en particulier de la redistribution liée à la vasoconstriction sur la mesure de l'EPEV reste encore discuté [24].

Par ailleurs, des études récentes ont mis en évidence que la sous-estimation de la valeur de l'EPEV est nettement atténuée lorsque le paramètre est indexé par rapport au poids théorique du patient plutôt qu'à son poids réel [25, 26]. Dans ces études, la proportion de cas de SDRA au cours desquels une EPEV normale est mesurée est considérablement réduite par une indexation au poids théorique des patients [25, 26]. De plus, l'EPEV indexée par rapport au poids théorique à une meilleure valeur pronostique au cours du SDRA que l'EPEV indexée par rapport au poids réel [26].

### *1.2.3.2. Effets de la pression expiratoire positive (PEP)*

Les effets de la PEP sur la mesure de l'EPEV par la dilution transpulmonaire sont discutés. D'un côté, la PEP pourrait réduire le volume sanguin intrathoracique [27] en comprimant les vaisseaux pulmonaires. D'un autre côté, en recrutant des zones pulmonaires collabées et en diminuant la vasoconstriction hypoxique, la PEP améliore la vascularisation pulmonaire et pourrait ainsi augmenter le volume thermique extra-vasculaire. Ceci rend sans doute compte des résultats contradictoires retrouvés expérimentalement, la PEP augmentant [28] ou diminuant [12, 29] les mesures d'EPEV par dilution transpulmonaire selon les études. Au cours du SDRA chez l'homme, il a été rapporté que la mesure de l'EPEV par double dilution transpulmonaire est très proche de celle fournie par le scanner thoracique et ceci indépendamment du niveau de PEP appliqué (jusqu'à 20 cmH<sub>2</sub>O) [8]. Il est probable que l'utilisation d'une PEP n'a qu'un impact clinique négligeable sur la mesure de l'EPEV par dilution transpulmonaire.

### *1.2.3.3. Autres limites*

Une autre limite potentielle de la mesure de l'EPEV par la simple thermodilution réside dans le fait que dans le calcul de l'EPEV, un facteur (le volume sanguin intrathoracique) n'est pas directement mesuré mais estimé à partir du produit 1,25 x volume télédiastolique global (Figure 1). Or, le coefficient de proportionnalité (1,25) obtenu à partir d'une droite de régression provenant d'une population de patients d'une étude clinique [10] n'est probablement pas identique d'un patient à l'autre et peut-être variable chez le même patient en fonction de diverses conditions cardio-respiratoires [12, 17]. En fait, la marge d'erreur qui existe certainement semble minime (de l'ordre de 1 ml.kg<sup>-1</sup>), ce qui ne devrait pas en principe fausser l'interprétation de l'EPEV en particulier dans les situations où cette EPEV est élevée [12] ou en cas d'hypovolémie [17].

Ainsi, les techniques de dilution transpulmonaire permettent une mesure fiable de l'EPEV même si cette mesure peut-être sous-estimée dans les formes hétérogènes de SDRA. Par rapport à d'autres techniques de quantification de l'EPEV évaluées chez l'homme, telles la tomодensitométrie [8], l'échographie pulmonaire [4] et la résonance magnétique [30], l'impédancemétrie thoracique [31] ou plus encore la technique du double isotope [32], la thermodilution transpulmonaire procure une mesure de l'EPEV utilisable au lit du patient, peu coûteuse, facile à mettre en œuvre et autorisant un monitoring continu. De plus, la mesure de l'EPEV par thermodilution transpulmonaire s'intègre dans un panel de mesures d'autres paramètres fournis par cette technique et renseignant sur le débit cardiaque mais aussi sur la précharge [33] et la fonction contractile cardiaque [34].

## 2. INTÉRÊT CLINIQUE DE LA MESURE DE L'EAU EXTRA-VASCULAIRE PULMONAIRE

### 2.1. VALEUR PRONOSTIQUE

Dans une étude sur 373 patients d'une population variée de réanimation comportant 13 % de patients atteints de SDRA. Sakka et al ont montré que le niveau d'EPEV, mesuré par la dilution thermo-colorée, était plus élevé chez les non survivants que chez les survivants (14 ml.kg<sup>-1</sup> vs. 10 ml.kg<sup>-1</sup>) [2]. De plus, la mortalité était de 33 % chez les patients présentant une EPEV < 10 ml.kg<sup>-1</sup> et de 65 % chez les patients dont l'EPEV dépassait 15 ml.kg<sup>-1</sup>. La valeur pronostique de l'EPEV a également été démontrée par plusieurs études chez des patients tous atteints d'acute lung injury et de SDRA [25, 26, 35]. L'évolution de la valeur de l'EPEV au cours de la maladie à une valeur pronostique supérieure à celle d'une mesure prise isolément [25, 35]. Ces études démontrent que l'EPEV est le seul critère « pulmonaire » de gravité du SDRA qui ait une valeur pronostique satisfaisante en comparaison par exemple au rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ou au score de lésion pulmonaire [25, 26].

### 2.2. IDENTIFICATION DES PATIENTS EN ŒDÈME PULMONAIRE

Devant un tableau de détresse respiratoire aiguë de diagnostic difficile, la connaissance de l'EPEV peut être utile pour identifier les patients qui présentent un œdème pulmonaire [31]. Le problème se pose assez peu dans le contexte du service d'accueil aux urgences car les données cliniques, radiologiques et biologiques (B-type natriuretic peptide) aident bien volontiers à établir un diagnostic [32]. Bien différente est la survenue d'une détresse respiratoire chez le patient de réanimation, éventuellement déjà intubé et ventilé car la sémiologie clinique, radiologique et biologique peut être trompeuse. La mesure de l'EPEV peut trouver là tout son intérêt.

### 2.3. DIAGNOSTIC DU MÉCANISME DE L'ŒDÈME PULMONAIRE (HYDROSTATIQUE VS LÉSIONNEL)

Un des avantages de la technique de dilution transpulmonaire est certainement qu'elle permet de distinguer les formes lésionnelle et hydrostatique de l'œdème pulmonaire. En effet, en permettant le calcul du rapport de l'EPEV sur le volume sanguin pulmonaire (c'est-à-dire le rapport du volume extra-vasculaire sur le volume intravasculaire (Figure 1), appelé indice de perméabilité pulmonaire), la dilution transpulmonaire permet d'estimer la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire. Ceci a été suggéré par une étude animale chez le chien qui retrouvait que l'indice de perméabilité pulmonaire était plus élevé lorsque l'œdème pulmonaire était créé par l'instillation pulmonaire d'acide oléique (œdème pulmonaire lésionnel) que lorsqu'il était provoqué par gonflage d'un ballon dans l'oreillette gauche (œdème pulmonaire hydrostatique) [16].

Nous avons pu confirmer l'intérêt clinique de ce paramètre dans une étude récente [1]. Chez 48 patients de réanimation, présentant tous un œdème pulmonaire (rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300, infiltrats radiologiques bilatéraux et EPEV > 12 ml.kg<sup>-1</sup>), nous avons pu montrer que la constatation d'un index de perméabilité vasculaire pulmonaire > 3 est très en faveur d'un mécanisme lésionnel à l'origine de l'œdème pulmonaire, avec des valeurs de spécificité et de sensibilité tout à fait acceptables [1].

## 2.4. EVALUATION DE LA QUANTITÉ D'ŒDÈME AU COURS DU SDRA

Chez les patients atteints de SDRA, la mesure de l'EPEV devrait être d'une aide précieuse pour identifier ceux chez qui la quantité d'œdème pulmonaire est particulièrement abondante. Deux études cliniques réalisées chez des patients ayant un diagnostic de SDRA porté sur les critères conventionnels ont montré que le pourcentage de ceux ayant une EPEV (mesurée par thermodilution transpulmonaire) normale n'était pas négligeable [25, 36]. Si l'hypothèse d'une sous-estimation de l'EPEV réelle par sa mesure par thermodilution transpulmonaire ne peut pas être écartée (cf. supra), ces résultats suggèrent que les critères conventionnels de SDRA ne permettent pas d'identifier correctement les patients ayant un œdème pulmonaire et que la mesure de l'EPEV serait un critère adjuvant très utile non seulement pour identifier ces patients [37] mais aussi pour mieux guider le remplissage vasculaire et/ou la déplétion hydrosodée (cf. infra).

## 2.5. INTÉRÊT DANS LA STRATÉGIE D'ADMINISTRATION LIQUIDIENNE

Concernant le SDRA, il existe un dilemme thérapeutique concernant le volume de l'expansion volémique administrée, avec d'un côté une précharge et un débit cardiaque insuffisant et de l'autre le risque d'une aggravation de l'œdème pulmonaire et des échanges gazeux. Dans ce contexte, il est intéressant de considérer les résultats d'une étude multicentrique randomisée qui a comparé chez 1 000 malades une stratégie dite « conservatrice » limitant le remplissage à une attitude plus libérale en terme d'expansion volémique [38]. Cette étude démontrait le bénéfice de l'attitude conservatrice avec une amélioration de la fonction pulmonaire, une réduction de la durée de ventilation mécanique et de celle de séjour en réanimation, même si les attitudes conservatrices et libérales ne se distinguaient pas significativement par leur effet sur la mortalité à 60 jours [38].

Dans ce contexte, il paraît séduisant d'utiliser la mesure de l'EPEV pour guider la stratégie d'administration liquidienne. A cet égard, une étude randomisée déjà ancienne avait comparé l'évolution des patients dont la réanimation volémique (remplissage vasculaire, déplétion hydrosodée) était guidée sur la mesure de la PAPO à celle des patients dont la prise en charge était guidée sur l'EPEV (mesurée par la méthode de double dilution) [3]. La balance hydrique (bilan entrées/sorties) était significativement mieux maintenue chez les patients du groupe « EPEV » qui, de surcroît, avaient une durée de ventilation ainsi qu'une durée de séjour en réanimation, plus courtes que dans l'autre groupe [3]. Cette étude suggère que l'EPEV peut aider à la décision d'instauration d'une déplétion hydrosodée (par ultrafiltration ou diurétiques) et surtout à la décision de poursuite ou d'arrêt du remplissage vasculaire chez les patients de réanimation.

Les situations où coexistent une détresse respiratoire hypoxémique et un état d'insuffisance circulatoire aiguë sont des indications d'excellence de la thermodilution transpulmonaire et, par conséquent, du monitoring par PICCO™. En effet, d'autres indices hémodynamiques mesurés par la technique de thermodilution transpulmonaire peuvent être mesurés, tels des paramètres de précharge comme le volume télédiastolique global, ou de contraction cardiaque comme l'indice de fonction cardiaque [34]. En outre la technique permet de prédire la réponse à l'expansion volémique par la mesure des variations respiratoires de la pression artérielle pulsée ( $\Delta PP$ ) et du volume d'éjection systolique (SVV) [39], par

un test de lever de jambes passif ou un test d'occlusion télé-expiratoire [40]. En conséquence, chez les patients ventilés avec état de choc, on peut concevoir une stratégie intégrée du remplissage vasculaire autour de quatre indicateurs, tous fournis par le PiCCO™ :

- $\Delta PP$  (ou SVV),
- Effet d'un test de lever de jambes passif ou d'occlusion télé-expiratoire pour aider à la décision d'initier le remplissage de volume télé-diastolique global pour vérifier que l'expansion volémique est bien effective (augmentation du volume télé-diastolique global).
- Le débit cardiaque pour observer la réponse hémodynamique au remplissage.
- Enfin l'EPEV pour juger de la tolérance pulmonaire.

## **CONCLUSION**

Les techniques reposant sur la dilution transpulmonaire d'indicateurs permettent aujourd'hui une mesure facilement reproductible et peu invasive de l'EPEV. Leur fiabilité est raisonnablement démontrée, même si elle est sujette à quelques limites conduisant à une sous-estimation de l'EPEV dans les formes inhomogènes de SDRA. La thermodilution simple l'emporte aujourd'hui sur la double dilution car elle est infiniment plus facile à réaliser au lit du malade. L'intérêt de la mesure de l'EPEV chez les patients atteints de SDRA se fait de plus en plus évident [5] : elle permet d'apprécier l'abondance de l'œdème pulmonaire et plus encore de distinguer œdème pulmonaire lésionnel et cardiogénique. La mesure de l'EPEV peut permettre d'évaluer les conséquences fonctionnelles d'une stratégie d'administration liquidienne restrictive au cours du SDRA. Ainsi, cette mesure peut facilement s'intégrer dans un monitoring hémodynamique global des patients à risque ou atteints de SDRA, visant à n'administrer d'expansion volémique au cours de la défaillance circulatoire qu'en cas de réserve de précharge avérée et à restreindre les apports liquidiens lorsque l'EPEV est très élevée ou lorsqu'elle a augmenté substantiellement lors d'un remplissage précédent.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Monnet X, Anguel N, Osman D, Hamzaoui O, Richard C, Teboul JL. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33:448-53
- [2] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002;122:2080-6
- [3] Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:990-8
- [4] Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004;100:9-15
- [5] Monnet X. Mesure de l'eau extra-vasculaire pulmonaire. *Réanimation* 2008;17:66-73
- [6] Bock JC, Lewis FR. Clinical relevance of lung water measurement with the thermal-dye dilution technique. *J Surg Res* 1990;48:254-65
- [7] Mihm FG, Feeley TW, Jamieson SW. Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man: comparison with gravimetric measurements. *Thorax* 1987;42:72-6

- [8] Patroniti N, Bellani G, Maggioni E, Manfio A, Marcora B, Pesenti A. Measurement of pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:2547-54
- [9] Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest* 1998;113:1070-7
- [10] Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000;26:180-7
- [11] Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetze AE. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:191-5
- [12] Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:1243-7
- [13] Neumann P. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive Care Med* 1999;25:216-9
- [14] Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Konrad D, Weitzberg E, Oldner A. Comparison of a single indicator and gravimetric technique for estimation of extravascular lung water in endotoxemic pigs. *Crit Care Med* 2006;34:1437-43
- [15] Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care* 2004;8:R451-8
- [16] Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 2004;32:1550-4
- [17] Nirmalan M, Willard TM, Edwards DJ, Little RA, Dark PM. Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using the single transpulmonary thermal dilution technique in hypovolemic shock. *Anesthesiology* 2005;103:805-12
- [18] Waerhaug K, Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Bjertnaes LJ. Recombinant human activated protein C ameliorates oleic acid-induced lung injury in awake sheep. *Crit Care* 2008;12:R146
- [19] Waerhaug K, Kuklin VN, Kirov MY, Sovershaev MA, Langbakk B, Ingebretsen OC, Ytrehus K, Bjertnaes LJ. Recombinant human activated protein C attenuates endotoxin-induced lung injury in awake sheep. *Crit Care* 2008;12:R104.
- [20] Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281-7
- [21] Rossi P, Oldner A, Wanecek M, Leksell LG, Rudehill A, Konrad D, Weitzberg E. Comparison of gravimetric and a double-indicator dilution technique for assessment of extra-vascular lung water in endotoxaemia. *Intensive Care Med* 2003;29:460-6
- [22] Roch A, Michelet P, Lambert D, Delliaux S, Saby C, Perrin G, Ghez O, Bregeon F, Thomas P, Carpentier JP, Papazian L, Auffray JP. Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:811-7
- [23] Carlile PV, Gray BA. Type of lung injury influences the thermal-dye estimation of extravascular lung water. *J Appl Physiol* 1984;57:680-5
- [24] Groeneveld AB, Verheij J. Is pulmonary edema associated with a high extravascular thermal volume? *Crit Care Med* 2004;32:899-901
- [25] Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2005;9:R74-82.
- [26] Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med* 2008;36:69-73
- [27] Slutsky RA. Reduction in pulmonary blood volume during positive end-expiratory pressure. *J Surg Res* 1983;35:181-7
- [28] Carlile PV, Lowery DD, Gray BA. Effect of PEEP and type of injury on thermal-dye estimation of pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1986;60:22-31
- [29] Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. PEEP decreases atelectasis and extravascular lung water but not lung tissue volume in surfactant-washout lung injury. *Intensive Care Med* 2003;29:2026-33

- [30] Lange NR, Schuster DP. The measurement of lung water. *Crit Care* 1999;3:R19-R24
- [31] Kunst PW, Vonk Noordegraaf A, Raaijmakers E, Bakker J, Groeneveld AB, Postmus PE, De Vries PM. Electrical impedance tomography in the assessment of extravascular lung water in noncardiogenic acute respiratory failure. *Chest* 1999;116:1695-702
- [32] Groeneveld AB, Verheij J. Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2006;32:1315-21.
- [33] Monnet X, Teboul JL. Invasive measures of left ventricular preload. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:235-40
- [34] Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30:1377-83
- [35] Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:1647-53
- [36] Michard F, Zarka V, Alaya S. Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water. *Chest* 2004;125:1166
- [37] Schuster DP. The search for "objective" criteria of ARDS. *Intensive Care Med* 2007;33:400-2
- [38] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75
- [39] Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:549-53
- [40] Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated ICU patients. *Crit Care Med* 2009;in press