

EXPANSION VOLÉMIQUE OU NORADRÉNALINE EN ANESTHÉSIE ?

Dan Longrois

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Bichat-Claude Bernard,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et INSERM U1148, Paris. E-mail :
dan.longrois@aphp.fr

INTRODUCTION

La question suppose de définir :

- Une situation pathologique à traiter.
- Un choix entre deux traitements (ou leur association éventuellement).

Quelle est la situation physiopathologique à traiter ?

Il s'agit de l'hypotension artérielle peranesthésique (hTPA). Avant 2010, il existait peu ou pas d'arguments en faveur d'une association statistique entre l'hypotension artérielle peranesthésique et une augmentation du risque de morbidité/mortalité postopératoire. Cette absence d'association statistique avait comme conséquence l'absence de recommandations quant aux définitions ou à la prise en charge de l'hTPA [1]. Depuis quelques années, un nombre croissant d'articles a montré que l'hTPA était associée de manière indépendante à une augmentation du risque de complications/décès postopératoires [2-10]. Le score d'APGAR chirurgical comprend la valeur la plus basse de la pression artérielle peranesthésique [11]. Il a été recommandé [12] pour stratifier le risque de complications/décès en postopératoire immédiat en plus de la stratification du risque préopératoire.

Les problèmes qui seront abordés dans cet article sont :

- La définition de l'hTPA
- Les mécanismes pouvant expliquer l'association entre hTPA et augmentation du risque de complications postopératoires
- Les mécanismes de l'hTPA
- Les traitements disponibles
- La définition de la meilleure (ou des meilleures) stratégie(s) thérapeutique(s) capable(s) de faire diminuer les complications associées à l'hTPA.

En l'absence de réponses, à partir d'études prospectives randomisées, à la dernière question, cet article tentera de fournir des réponses aux 4 premières.

1. QUELLE(S) DÉFINITION(S) DE L'HTPA ?

Une revue de la littérature, relativement ancienne avait mis en évidence le fait qu'en fonction des définitions, l'incidence de l'hTPA était de 5-95 % des anesthésies [13]. Il existe plusieurs stratégies de définitions. La plus simple, adoptée dans les recommandations ESC/ESA (European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology) en 2014 [12] est de définir l'hTPA comme une diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) à des valeurs < 55-60 mmHg. Une autre définition, également adoptée dans les recommandations ESC/ESA 2014 est la diminution de plus de 20 % par rapport aux valeurs habituelles de pression artérielle du patient [12]. Ceci implique de connaître les valeurs habituelles de pression artérielle du patient or ceci peut être plus difficile qu'il n'y paraît. Une autre définition ferait appel à une diminution de plus de 40-50 % par rapport aux valeurs de pression artérielle qui précèdent l'induction [8]. La définition la moins utile d'un point de vue clinique de l'hTPA est celle fondée sur un seuil (arbitraire) identifié à partir des complications postopératoires [14].

Toutes ces définitions ont des avantages et des inconvénients. La définition fondée sur une valeur universelle de PAM < 55-60 mmHg a l'avantage de la simplicité. Elle identifie presque tous les patients ayant une hTPA mais relativement beaucoup de patients considérés comme « normotendus » sur les valeurs de référence de la population auront en fait une hypotension artérielle par rapport à leurs valeurs de référence (habituelles) individuelles. Les définitions fondées sur un pourcentage de diminution par rapport aux valeurs habituelles des patients, font appel aux valeurs de référence du patient (et non de la population) à condition que ces valeurs habituelles soient connues. La définition utilisée par les recommandations ESC/ESA de 2014 [12] est l'association des deux pour des raisons pragmatiques : facilité de la valeur seuil universelle associée au fait que surtout les patients ayant une hypertension artérielle peuvent avoir des valeurs de référence individuelles qui sont en dehors des valeurs de référence de la population. La définition fondée sur une diminution de 40-50 % par rapport aux valeurs de pression artérielle pré-induction anesthésique [8] prend en compte la difficulté de connaître les valeurs habituelles de pression artérielle du patient. Son inconvénient majeur est le faible nombre de références bibliographiques sur ce sujet.

Toutes ces définitions ont plusieurs caractéristiques communes. La première est que l'association statistique entre les hTPA et les complications/mortalité postopératoires fait intervenir une durée cumulée de 20-30 minutes [2-6, 8]. Ceci suggère que c'est la « charge globale » d'hTPA qui est importante. La difficulté en pratique clinique est que cette durée cumulée n'est pas calculée de manière automatique et par conséquent il est difficile de définir le moment où la correction de l'hTPA doit débiter. La deuxième est que toutes les définitions sont fondées sur des valeurs seuil soit de cohorte (valeur de PAM) soit individuelle (pourcentage de diminution par rapport à quelque chose) [2-6]. Une valeur seuil, quelle qu'elle soit, suppose que la précision de la mesure de la pression artérielle et la variabilité intra-individuelle soient définies. Il existe de très nombreuses causes de variation (bruit) de la mesure de la pression artérielle liées à la biologie et à la métrologie qui aboutissent à une imprécision dans la mesure de la PAS/PAM d'environ 5 mmHg. Autrement dit, une PAM à 64 mmHg peut correspondre soit à de la normotension artérielle soit à de l'hypotension artérielle. De la même manière une diminution de la PAM de 17 % peut correspondre à une diminution « acceptable » selon les

recommandations ESA/ESC de 2014 [12] ou alors à de l'hypotension artérielle. Il est impossible de régler ces problèmes de variabilité de la mesure de la pression artérielle pour avoir une définition solide de l'hTPA.

La meilleure définition de l'hTPA qui peut s'affranchir à la fois des problèmes de seuil, de bruit de la mesure et de durées cumulées est celle qui prend en compte le fait qu'une hypotension artérielle ne devient « sévère » (donc il est nécessaire de la traiter) que si elle altère l'autorégulation cérébrale (et aussi coronaire et rénale). Ceci implique d'avoir des outils de mesure de la perte de l'autorégulation cérébrale. Ceci a été fait en utilisant soit la spectrométrie en proche infrarouge (near infrared spectrometry ou NIRS) avec des capteurs appliqués au niveau du front soit le Doppler transcrânien [15-18]. Les travaux ayant utilisé ces deux technologies chez des patients de chirurgie cardiaque ont mis en évidence le fait que la quasi-totalité des patients perdaient l'autorégulation cérébrale pour des valeurs de PAM < 55-60 mmHg mais qu'il existait un nombre non négligeable de patients qui avaient perdu l'autorégulation cérébrale pour des valeurs de PAM supérieures (pouvant aller jusqu'à 80-90 mmHg). Ces travaux ont également mis en évidence que la perte de l'autorégulation cérébrale était accompagnée d'une très probable perte de l'autorégulation coronaire et rénale dont témoignait une augmentation des complications cardiaques et rénales lorsque les patients avaient eu une hTPA qui altérait l'autorégulation cérébrale [15-18].

En pratique, la situation clinique qu'il faut traiter soit avec l'expansion volémique soit avec la noradrénaline est l'hTPA dont la définition pragmatique est celle proposée dans les recommandations ESC/ESA 2014 [12].

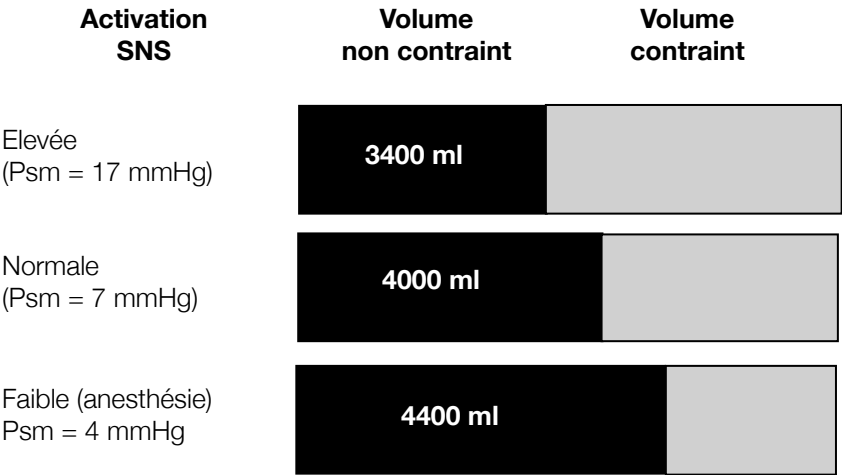
2. QUELS SONT LES MÉCANISMES POUVANT EXPLIQUER L'ASSOCIATION STATISTIQUE ENTRE HTPA ET COMPLICATIONS POSTOPÉRATOIRES ?

La réponse à cette question est relativement simple : nous ne savons pas. Il est possible néanmoins de spéculer. A l'état d'éveil, l'organisme met en jeu plusieurs mécanismes adaptatifs pour maintenir la pression artérielle entre des limites relativement étroites sur des périodes courtes de temps. Il est possible que des durées cumulées d'hTPA soient interprétées comme un signal de danger à travers l'hypoxie tissulaire [19] mettant en jeu de multiples mécanismes compensateurs dont l'activation du système nerveux sympathique et la réaction inflammatoire avec des conséquences délétères. Les variations (hypo- et hypertension artérielle) de la pression artérielle, même relativement mineures, pourraient représenter des successions d'épisodes d'ischémie-reperfusion [2, 20].

3. QUELS SONT LES MÉCANISMES DE L'HTPA ?

La diminution des valeurs de pression artérielle ne peut être que le résultat de la diminution du débit cardiaque et/ou des résistances vasculaires systémiques. La diminution du débit cardiaque peut être en relation avec la diminution du volume d'éjection systolique (VES) et/ou de la fréquence cardiaque (FC). Lorsque la fonction systolique des ventricules droit et gauche est normale, le principal facteur responsable d'une diminution du VES est le retour veineux. Le déterminant du retour veineux est la différence de pression entre la pression systémique moyenne ou Psm (définie comme la pression qui règne dans le système cardio-circulatoire lorsque le cœur est arrêté) et la pression dans l'oreillette droite ou POD [21, 22].

Selon le modèle expérimental, les valeurs absolues de Psm et de POD varient de quelques mmHg mais le gradient est toujours d'environ 10 mmHg. Autrement dit, tout le débit cardiaque (à l'équilibre avec le retour veineux) est assuré par un gradient de pression de 10 mmHg. La Psm est le résultat de deux paramètres : la volémie (contrainte et non contrainte) et de la compliance veineuse (déterminée par le niveau d'activation du système nerveux sympathique ou SNS) [21, 22]. Ceci est illustré dans la figure 1. En cas d'anesthésie générale, qui s'accompagne d'une diminution du niveau d'activation du SNS, le volume non contraint augmente et le volume contraint (qui dépend de l'interaction entre compliance et pression) diminue. Il en résulte une diminution du retour veineux (hypovolémie relative) et possiblement du débit cardiaque si l'augmentation de la FC ne compense pas la diminution du VES alors que la volémie totale n'a pas été modifiée. En situation physiologique (par exemple lors d'un effort physique) l'organisme, pour maintenir le retour veineux diminue la compliance veineuse (véno-constriction) et mobilise du sang à partir de la circulation splanchnique [23]. La mobilisation du sang à partir de la circulation veineuse splanchnique implique que les résistances des veines sus-hépatiques soient basses. Lorsque ces résistances sont élevées (vasoconstricteurs type agonistes alpha-1 adrénergiques) ou lorsque la pression intra-abdominale est élevée, la mobilisation du volume veineux splanchnique est inefficace. Autrement dit, en situation physiologique l'organisme active le SNS et fait de l'autoexpansion volémique. A ces mécanismes liés au retour veineux/débit cardiaque s'ajoute la diminution des résistances vasculaires systémiques pour maintenir la pression



artérielle à des valeurs normales (sauf en cas d'effort isométrique).

Figure 1 : Modifications des volumes contraints et non-contraints en fonction du niveau d'activation du système nerveux sympathique. SNS : système nerveux sympathique ; Psm : pression systémique moyenne.

La principale réserve pour passer d'un débit cardiaque de 5 l/min au repos à un débit cardiaque de 20 l/min (y compris chez une personne non entraînée) est la FC qui peut augmenter par un facteur 3 en très peu de temps ; la réserve de VES est faible (+ 20-30 %). Si l'organisme n'activait pas le SNS pour augmenter la Psm, les veines seraient collabées [23]. Enfin, ce niveau d'activation du SNS (pour faire augmenter la FC et la Psm) est efficace pour des périodes courtes de temps pour permettre de se défendre ou d'échapper à une proie (fight or flight) mais pas pour des périodes plus longues (heures). Pour ce type d'effort prolongé,

les augmentations des FC sont moindres. Il faut remarquer à partir de la figure 1 que la différence de volume contraint/non-contraint entre les niveaux extrêmes d'activation du SNS est de seulement 1000 ml.

Ce qui a été présenté précédemment permet de comprendre ce que l'organisme mobilise physiologiquement pour augmenter le débit cardiaque lorsque la consommation en O_2 des muscles le rend nécessaire. Les interventions médicales (expansion volémique/vasoconstricteurs) pour corriger une hypotension artérielle pourraient être fondées sur ces principes de physiologie.

4. EXPANSION VOLÉMIQUE OU NORADRÉNALINE POUR CORRIGER UNE HTPA ?

Dans les recommandations ESC/ESA 2014 [12] nous avons écrit que les médecins anesthésistes devaient reconnaître l'HTPA et ensuite la gérer. La gestion (et non la correction immédiate) implique qu'un diagnostic positif de l'HTPA et des mécanismes potentiels précède la mise en route du traitement. Ceci est illustré dans la Figure 2.

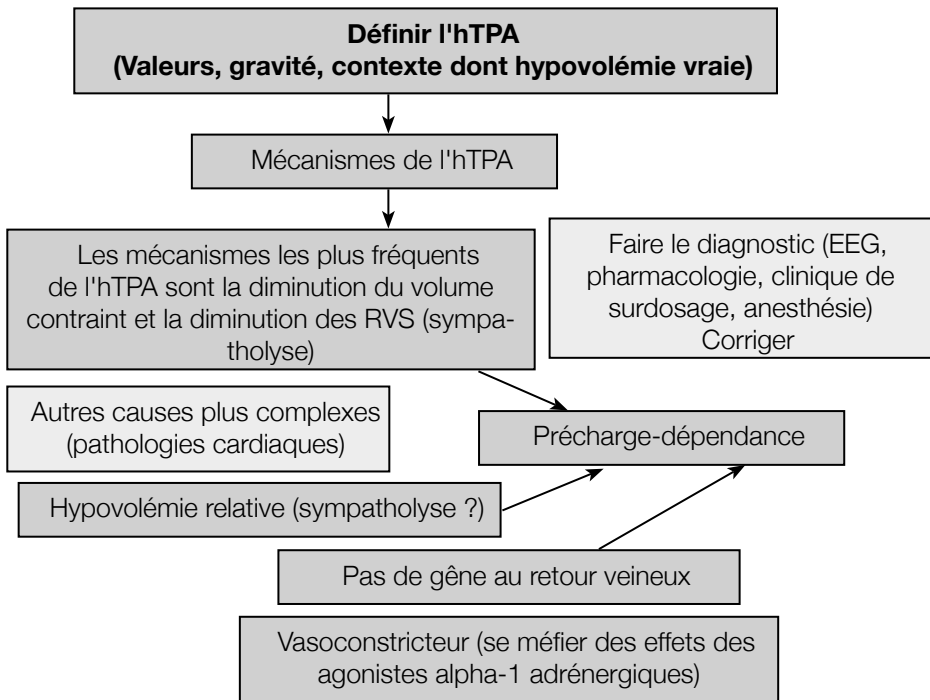


Figure 2 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge d'une hypotension artérielle peranesthésique. HTPA : hypotension artérielle peranesthésique

A partir de la figure 2, plusieurs attitudes cliniques sont possibles :

- Les mécanismes de l'hypotension artérielle sont compris et elle est de courte durée (par exemple pression exercée par le chirurgien sur la veine cave inférieure, de courte durée). Il est possible dans ce contexte de favoriser le retour veineux par la mise du patient en position de Trendelenbourg et de ne rien faire ; l'argument pour ne rien faire est que les durées courtes d'HTPA (moins de 5 minutes pour les diminutions de 50 % et moins de 20 minutes pour les diminutions de plus de

20 %) ne sont pas associées à des complications postopératoires. La répétition de ces épisodes d'hTPA pourrait aboutir néanmoins à des périodes cumulées d'hTPA prolongées. Un autre argument en faveur d'une attitude attentiste est l'absence de données quant aux conséquences de la correction de l'hTPA par les agonistes adrénergiques (voir plus loin). En l'absence d'une hypovolémie vraie, l'expansion volémique n'est pas une option.

- Il n'existe aucun événement chirurgical pouvant expliquer une hTPA et le patient est hypotendu. La première démarche consiste à évoquer le surdosage anesthésique et à le corriger car il n'existe aucun bénéfice à un surdosage anesthésique. Il existe un critère quasi universel pour diagnostiquer le surdosage anesthésique avec les moniteurs fondés sur l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) cortical frontal, c'est l'existence d'un rapport de suppression supérieur à 0 [24]. Cette information est disponible avec tous les moniteurs de profondeur de l'anesthésie. Le diagnostic du surdosage anesthésique est d'autant plus important que l'hypotension artérielle par elle-même peut faire diminuer les besoins anesthésiques [25].

En l'absence de surdosage anesthésique, la présence d'une précharge-dépendance est un argument en faveur d'une diminution du retour veineux. De nombreuses situations cliniques ne permettent pas d'éliminer une diminution du retour veineux sur l'absence de signes de précharge-dépendance [26]. Même l'existence d'une précharge-dépendance, ne permet pas d'identifier son mécanisme (hypovolémie, diminution du volume contraint par sympatholyse, gêne au retour veineux par augmentation de la pression intra-abdominale). En l'absence d'une précharge-dépendance et d'arguments en faveur d'une hypovolémie, la sympatholyse est le mécanisme le plus probablement responsable de l'hTPA et dans ce cas la noradrénaline est probablement indiquée. En présence d'une précharge-dépendance et d'un contexte compatible avec une hypovolémie, l'expansion volémique est le traitement de première intention.

4.1. RISQUES LIÉS À L'EXPANSION VOLÉMIQUE EXCESSIVE

L'expansion volémique comme traitement de l'hTPA en l'absence d'une démarche de diagnostic concernant les mécanismes de l'hTPA peut corriger l'hypovolémie relative (diminution du volume contraint par sympatholyse) mais peut augmenter l'œdème interstitiel et diminuer l'oxygénation tissulaire. Plusieurs travaux ont mis en évidence une association statistique entre la prise de poids en postopératoire immédiat (conséquence de l'expansion volémique injustifiée) et les complications postopératoires [27]. L'expansion volémique peut être partiellement inefficace en cas de gêne au retour veineux (par augmentation de la pression intra-abdominale par exemple).

4.2. RISQUES LIÉS AUX AGONISTES ADRÉNERGIQUES

La question posée dans le titre de cet article concerne la noradrénaline. Elle est relativement peu utilisée pour corriger une hTPA en peranesthésie en dehors du contexte du choc septique ou du choc hémorragique. La noradrénaline a des avantages théoriques par rapport à l'éphédrine qui est un agoniste indirect (mais ayant comme la noradrénaline des effets alpha-1 mais aussi bêta-1 et bêta-2

adrénergiques). L'avantage de la noradrénaline par rapport à la phényléphrine est lié aux actions de la noradrénaline sur les récepteurs bêta-1 et (dans une moindre mesure) bêta-2 adrénergiques. Plusieurs articles ont mis en évidence chez l'animal et chez l'homme le fait que l'utilisation des agonistes alpha-1 adrénergiques purs (phényléphrine) pour corriger une hTPA pouvait être associée à une diminution des débits tissulaires (cerveau, cœur, rein) [28, 29]. Ceci est compréhensible lorsque l'on analyse la complexité de la régulation des débits sanguins régionaux par le système sympathique. La régulation est la conséquence d'une interaction complexe entre les récepteurs (alpha-1, bêta-1 et bêta-2 adrénergiques) présents dans une circulation donnée, les co-médiateurs de l'activation sympathique (l'ATP ou le neuropeptide Y entre autres), les activations différentielles du SNS pour différents organes. A l'opposé de cette régulation complexe, l'utilisation des agonistes alpha-1 adrénergiques peut entraîner une vasoconstriction excessive au niveau des organes « nobles » tout en corrigeant l'hTPA. C'est bien cette discordance potentielle entre la correction de l'hTPA (souhaitée) et la diminution potentielle des débits sanguins régionaux qui sous-tend le concept de gestion de l'hTPA et explique le choix des recommandations ESC/ESA 2014 de ne pas utiliser le terme correction/traitement de l'hTPA.

CONCLUSIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

La mise en évidence d'une relation statistique entre hTPA et les complications/mortalité postopératoires et les recommandations concernant la gestion (et non la correction immédiate) de l'hypotension artérielle sont une incitation à revoir la pratique anesthésique. En l'absence de travaux qui démontrent que la correction de l'hTPA diminue les complications postopératoires et compte tenu de ce que nous savons sur les effets potentiellement délétères des traitements (expansion volémique et agonistes adrénergiques), la « sagesse » incite à gérer l'hTPA par la compréhension des mécanismes et la mise en route des traitements les moins délétères. A ce titre, le diagnostic et la correction d'un surdosage anesthésique, a fortiori en présence d'une anesthésie régionale sont probablement l'étape indispensable. La deuxième étape est celle de la compréhension des mécanismes potentiels de l'hTPA. La dernière étape est celle de la correction soit avec l'expansion volémique soit avec la noradrénaline (ou l'association des deux) mais seulement après avoir tenté de comprendre les mécanismes de l'hTPA. Le monitoring de la perfusion/oxygénation tissulaire (NIRS) pourrait permettre d'affiner le raisonnement clinique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Jung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe P, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den BG, Vermassen F, Hoeks SE, Vanhorebeek I, Vahanian A, Auricchio A, Bax JJ, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearns P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, De Caterina R, Agewall S, Al Attar N, Andreotti F, Anker SD, Baron-Esquivias G, Berkenboom G, Chapoutot L, Cifkova R, Faggiano P, Gibbs S, Hansen HS, Iserin L, Israel CW, Kornoski R, Eizagaechavarria NM, Pepi M, Piepoli M, Priebe HJ, Scherer M, Stepinska J, Taggart D, Tubaro M: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:92-137.

- [2] Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA, Hammermeister KE: Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123:307-19.
- [3] Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS: Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123:515-23.
- [4] Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ: Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2009;111:1217-26.
- [5] Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KG, Kalkman CJ, Kappelle LJ, van Klei WA: Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology*. 2012;116:658-64.
- [6] Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S: Hospital stay and mortality are increased in patients having a «triple low» of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116:1195-203.
- [7] Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119:507-15.
- [8] van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS: Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124:35-44.
- [9] Wesselink EM, Kappen TH, van Klei WA, Dieleman JM, van Dijk D, Slooter AJ: Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery. *Br.J Anaesth*. 2015;115:427-33.
- [10] Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM: Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br.J Anaesth*. 2015;115:418-26.
- [11] Haynes AB, Regenbogen SE, Weiser TG, Lipsitz SR, Dziekan G, Berry WR, Gawande AA: Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. *Surgery*. 2011;149:519-24.
- [12] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenk B, Heyndrickx GR, Høft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Simes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431.
- [13] Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ: Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology*. 2007;107:213-20.
- [14] Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, Avidan MS: Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. *Anesthesiology*. 2015;123:775-85.
- [15] Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Hogue CW, Jr.: Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke*. 2010; 41: 1951-6.
- [16] Joshi B, Brady K, Lee J, Easley B, Panigrahi R, Smielewski P, Czosnyka M, Hogue CW, Jr.: Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesth.Analg*. 2010;110:321-8.
- [17] Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Katz NM, Grams ME, Hogue CW: Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2013;41:464-71.
- [18] Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, Hogue CW, Jr.: Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac.Cardiovasc.Surg*. 2014;147:483-9.
- [19] Stanton C: Detecting ischemic danger at the source. *AORN J*. 2009;90:431-3.
- [20] Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI: Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2015;123:79-91.

- [21] Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A: Role of the venous return in critical illness and shock: part II-shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2013;41:573-9.
- [22] Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A: The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Crit Care Med.* 2013;41:255-62.
- [23] Tyberg JV: How changes in venous capacitance modulate cardiac output. *Pflugers Arch.* 2002;445:10-7.
- [24] Willingham M, Ben Abdallah A, Gradwohl S, Helsten D, Lin N, Villafranca A, Jacobsohn E, Avidan M, Kaiser H: Association between intraoperative electroencephalographic suppression and postoperative mortality. *Br.J Anaesth.* 2014;113:1001-8.
- [25] Tanifuji Y, Eger EI: Effect of arterial hypotension on anaesthetic requirement in dogs. *Br.J.Anaesth.* 1976;48:947-52.
- [26] Fischer MO, Dechanet F, du CD, Gerard JL, Hanouz JL, Fellahi JL: Evaluation of the knowledge base of French intensivists and anaesthesiologists as concerns the interpretation of respiratory arterial pulse pressure variation. *Anaesth.Crit Care Pain Med.* 2015;34:29-34
- [27] Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J: Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br.J Surg.* 2009;96:331-41.
- [28] Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C, III: The clinical implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth.Analg.* 2011;113:297-304.
- [29] Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C, III: The physiologic implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth.Analg.* 2011;113:284-96.