

Μεταβολές της αγγειακής ενδοτικότητας στο σηπτικό σύνδρομο

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας αιμοδυναμικής μελέτης είναι να μελετήσει τις συνέπειες των μεταβολών των αγγείων χωρητικότητας στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS), την πίεση πλήρωσης της καρδιάς και την κατανομή του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο.

Για την εκπλήρωση του σκοπού αυτού συγκρίναμε το πηλίκο ΔΤΒV/ΔCVP ως δείκτη της φλεβικής ενδοτικότητας σε 3 ομάδες ασθενών. Η μέθοδος που εφαρμόσαμε για την μέτρηση της φλεβικής ενδοτικότητας ήταν ο υπολογισμός των πηλίκων ΔΤΒV/ΔCVP, ΔCO/ΔCVP και ΔCI/ΔCVP με αιμοδυναμικές μετρήσεις πριν και μετά την ταχεία επέκταση του ενδαγγειακού όγκου με bolus έγχυση 450 ml FFP σε διάστημα 6 λεπτών. Για το αιμοδυναμικό monitoring χρησιμοποιήσαμε την συνεχή καταγραφή της CO με το σύστημα Opti-Q SvO₂/CCO και ενδοπνευμονικό καθετήρα Pentalum 8 French, 110cm των εργαστηρίων Abbott και την συνεχή καταγραφή της CVP. Οι μετρήσεις εκτελέστηκαν μεταξύ της 2ης και 10ης ημέρας νοσηλείας.

Το τελικό συμπέρασμα των αποτελεσμάτων ήταν ότι ανεξαρτήτως των μεταβολών που οφείλονται στον μηχανικό αερισμό, ανεξαρτήτως της CVP και της ηλικίας η αγγειακή ενδοτικότητα των σηπτικών ασθενών ήταν κατά πολύ ελαττωμένη. Το πηλίκο ΔΤΒV/ΔCVP δεν εκφράζει μόνο την ενδοτικότητα των αγγείων χωρητικότητας αλλά, αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της ενδοτικότητας ολόκληρου του αγγειακού δικτύου, παρέχοντας πληροφορίες για την καρδιακή λειτουργία, την περιφερική και κεντρική ρύθμιση της κυκλοφορίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αξιόπιστος οδηγός στην αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς με SIRS όπου η διόρθωση της αρτηριακής αγγειοδιαστολής και της φλεβικής επαναφοράς πρέπει να είναι το πρώτο βήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας αιμοδυναμικής μελέτης είναι ο προσδιορισμός της αγγειακής ενδοτικότητας σε ασθενείς με Σηπτικό Σύνδρομο.

Παρ' όλη την πρόοδο που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της φυσιολογίας του Σηπτικού Συνδρόμου, για τον ρόλο των φλεβών πολύ λίγα είναι γνωστά, επειδή η αιμοδυναμική απάντηση είναι χρονοεξαρτώμενη και οι αιμοδυναμικές μετρήσεις, στα πρώτα στάδια του συνδρόμου, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι ανέφικτες.

Η γνώση των μεταβολών των αγγείων χωρητικότητας είναι όμως σημαντική διότι αυτές οι μεταβολές επηρεάζουν άμεσα την καρδιακή λειτουργία, την κατανομή του εξωκυττάρου όγκου, την περιφερική και κεντρική ρύθμιση της κυκλοφορίας.

Πειραματικές μελέτες σε σκύλους απέδειξαν μια σταθερή διφασική αιμοδυναμική απάντηση στην οξεία

**A. Καρατασίτσας, Ρ. Πατσιά - Μιχάι,
A. Μακρή*, Χ. Γκώγκος, Κ. Μήλιος**

**Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Π.Γ.Ν.
Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκώστα"**

***Αναισθησιολογικό Τμήμα του Π.Γ.Ν.
Ιωαννίνων "Γ. Χατζηκώστα"**

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Καρατασίτσας Ανέστης

Κ. Μερτσίου 1

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

Τηλ. 0651-26542, 80345, 0932 194330

E-mail: sail@otenet.gr

ενδοτοξιναιμία, η οποία κυρίως οφείλεται στην συνδυασμένη δράση των μεταβολών της καρδιακής λειτουργίας (ως αντίλια), του περιφερειακού αγγειακού τόνου και του ενδαγγειακού όγκου. Ανεξάρτητα από την σταθερή διατήρηση είτε του TBV είτε της κοιλιακής πίεσης πλήρωσης μετά την έγχυση ενδοτοξίνης, το αποτέλεσμα αυτών των πειραμάτων ήταν μια υπερδυναμική, υποτασική κυκλοφορία.

Η περιφερειακή αγγειακή ενδοτικότητα βρέθηκε αμετάβλητη στο πειραματικό σηπτικό shock, κατά το οποίο ο ενδαγγειακός όγκος διατηρήθηκε ψηλός.

Υλικό και Μέθοδος

Η αιμοδυναμική μελέτη εφαρμόστηκε σε 37 ασθενείς (9 γυναίκες και 28 άνδρες).

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες:

Ομάδα I με 10 ασθενείς που εισήχθησαν στην ΜΕΘ κυρίως για μετεγχειρητική παρακολούθηση μετά από παρατεταμένα και εργώδη χειρουργεία (n=4), με ΟΑΑ (n=4) και φαρμακευτικές δηλητηριάσεις (n=4). Κανένας απ' αυτούς δεν παρουσίασε κλινικά ή εργαστηριακά σημεία σήψης σύμφωνα με τον ορισμό της σήψης (ΣΣ) κατά Bone και δεν χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης. Αυτή η ομάδα λειτούργησε ως ομάδα μάρτυρας.

Ομάδα II 12 ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (n=9) και φαρμακευτική δηλητηρίαση (n=3), που χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής αλλά δεν εμφάνισαν σημεία σηπτικού συνδρόμου σύμφωνα με τον αναφερόμενο ορισμό και κανένας απ' αυτούς δεν παρουσίασε σημεία καρδιακής ανεπάρκειας καθ' όλη την περίοδο της μελέτης.

Ομάδα III 15 ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Οι πρωτοπαθείς αιτίες της σήψης ήταν διαπύση τραύματος (5), πνευμονία(6), περιτονίτιδα (2) και μηνιγγίτιδα (2). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων καταγράφονται στον **πίνακα 1** όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς της III^{ης} ομάδας είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία από αυτούς της II^{ης} (μέσος όρος ηλικίας 60 έτη σε σχέση με 49), η γενική τους κατάσταση είναι σαφώς χειρότερη (σύμφωνα με το APACHE II score)όπως επιθετικότερη ήταν και η χρήση αντιβιοτικών, αγγειοδραστικών φαρμάκων και η ποσότητα χορηγουμένων υγρών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών			
	Ομάδα I	Ομάδα II	Ομάδα III
Ηλικία (έτη)	50	49	60
Φύλο (f/m)	65	70,5	65,5
Ύψος (m)	1,75	1,72	1,75
Ε.Σ. (m²)	1,80	1,82	1,87
APACHE II score	16	19,02	22,1
PaO₂ / FIO₂		280	170
Αντιβιοτικά	0/10	4/13	15 / 15
Αγγειοδραστικά φάρμακα	0/10	2/12	10 / 15
Υγρά (ml / h)		67	224,8

Προσδιορισμός της C_v - μέθοδος

Η μέθοδος που εφαρμόσαμε για την μέτρηση της ενδοτικότητας ήταν ο υπολογισμός των ηλικίων **ΔTBV/ΔCVP**, **ΔCO/ΔCVP** και **ΔCI/ΔCVP**, με αιμοδυναμικές μετρήσεις πριν και μετά την ταχεία επέκταση του ενδαγγειακού όγκου με bolus έγχυση 450ml FFP σε διάστημα 6 λεπτών.

Για το αιμοδυναμικό monitoring χρησιμοποιήσαμε την συνεχή καταγραφή του CO με το σύστημα *Opti Q SvO₂/CCO* και ενδοπνευμονικό καθετήρα *Pentalumen French, 110 cm (Abbott)* και την συνεχή καταγραφή της CVP.

Οι μετρήσεις εκτελέστηκαν μεταξύ 2^{ης} και 10^{ης} ημέρας νοσηλείας, (μετά την αντιμετώπιση της οξείας φάση της υπότασης), μετά από ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο όλων των ασθενών και αποκλεισμό από την μελέτη αυτών με αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθεια, συγγενείς καρδιοπάθειες, μυοκαρδιοπάθεια, νοσήματα περικαρδίου, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (<6 μήνες) με έκδηλες ανωμαλίες κινητικότητας.

Το ηλικίο **ΔTBV/ΔCVP**, που χρησιμοποιήσαμε εμείς, ουσιαστικά αντιπροσωπεύει, όχι μόνο την φλεβική ενδοτικότητα, αλλά την ενδοτικότητα ολόκληρου του αγγειακού δένδρου, δεδομένου ότι μια φλέβα είναι 8 φορές πιο διατάσιμη από την αντίστοιχη αρτηρία και έχει τριπλάσιο όγκο, δηλαδή είναι 24 φορές πιο ενδοτική.

Αυτή η έμμεση μέθοδος μέτρησης της C_v εφαρμόζεται στην κλινική πράξη περισσότερο από μια δεκαετία τόσο σε φυσιολογικό πληθυσμό όσο και σε υπερτασικούς και ιδιαίτερα σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση και απαιτεί την χρήση ενός ισοωσμωτικού / ισοονκοτικού υγρού που πρέπει να χορηγηθεί σε μικρό χρονικό διάστημα.

Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής στους βαριά πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ παρουσίασε τα εξής προβλήματα:

Εμφάνιση του φαινομένου της επιβραδυνόμενης ενδοτικότητας (stress - relaxation), ιδιαίτερα στους σηπτικούς ασθενείς με αυξημένη την CVP.

Δυσκολία διατήρησης σταθερών αιμοδυναμικών συνθηκών στους ασθενείς με SIRS και γενικά στους βαριά πάσχοντες ασθενείς.

Τριχοειδική διαφυγή και η *εξαγγείωση* του χορηγούμενου υγρού στους σηπτικούς ασθενείς.

Η επέκταση του ενδαγγειακού όγκου βασίστηκε στην μέθοδο του *Echt* και *συνεργάτες*⁽⁶⁾, η οποία τροποποιήθηκε σε μια παρόμοια μελέτη του Νοσοκομείου Broussais - Paris ⁽²⁷⁾, σε μια προσπάθεια μείωσης των αναφερόμενων επιπλοκών.

Επιλέχθηκαν να χορηγηθούν 450ml FFP σε διάστημα 6 λεπτών διότι:

Είναι ισοωσμωτικό / ισοογκοτικό,

Έχει απόλυτη ένδειξη στις διαταραχές ηπικτικότητας της σήψης,

Είναι σχετικά αβλαβές,

Έχει αργή εξαγγείωση

Τα 450ml αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο ποσοστό του φλεβικού όγκου αίματος (1/5), ικανό να προκαλέσει

ελαστική διάταση του stress - χαλαρωμένου φλεβικού μυϊκού χιτώνα.

Το χρονικό διάστημα των 6ηπιν επιλέχθηκε σύμφωνα με την μελέτη της επιβραδυνόμενης ενδοτικότητας²⁸ ως καταλληλότερο για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της εμφάνισης της και επίσης για την αποφυγή της εξαγγείωσης του χορηγούμενου υγρού λόγω τριχοειδικής διαφυγής.

Αποτελέσματα

Αιμοδυναμικές μετρήσεις (Πίνακας 2).

Η αγγειακή ενδοτικότητα στους ασθενείς της 1ης ομάδας βρέθηκε στα πλαίσια των φυσιολογικών ορίων (136 ml/mmHg ;h 2,23 ml/mmHg/Kg).

Οι τιμές της CO των ασθενών της Ιης ομάδας κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων (4,3 και 5,5 L/min), ενώ στη Ιη και ΙΙη ομάδα παρουσιάζει τιμές ψηλότερες της φυσιολογικής.

	Ομάδα I	Ομάδα II	Ομάδα III
MAP πριν-μετά (mmHg)	80-85	85-91	65-76
HR πριν-μετά (b.p.m)	87-85	96-92	108-101
CVP πριν-μετά (mmHg)	3,2-5	4-9	6,5-12
CO πριν-μετά (l/min)	4,3-5,5	5,4-6,86	6,5-7,6
CI πριν-μετά (l/min/m ²)	2,7-3,4	3,1-3,5	3,5-4,1
ΔCO/ΔCVP (l/min/m ²)	0,47	0,21	0,17
ΔCI/ΔCVP (l/min/m ²)	0,23	0,16	0,08
ΔTBV/ΔCVP (ml/mmHg)	136	82	68,3
(ml/mmHg/kg)	2,23	1,21	0,97

Ο λόγος ΔCI/ΔCVP=0,23 L / min / m² / mmHg παρουσιάζει την μικρότερη τιμή του στους σηπτικούς ασθενείς παρά την μεγαλύτερη χορήγηση υγρών και αγγειοσπαστικών φαρμάκων στους σηπτικούς ασθενείς η MAP τους δεν πλησιάζει ποτέ τα επίπεδα της Ιης και ΙΙης ομάδας.

Οι τιμές της CVP της Ιης και της ΙΙης ομάδας είναι μεγαλύτερες της Ιης ομάδας, αλλά η μεταβολή της δεν παρουσιάζει αξιόλογη διαφορά.

Οι τιμές του λόγου ΔTBV/ΔCVP της Ιης και ΙΙης ομάδας είναι σαφώς μικρότερες σε σχέση με την Ιη ομάδα και στην ΙΙης παρατηρείται η μικρότερη τιμή του.

Σύμφωνα με τα δεδομένα των πινάκων 1,2, ο λόγος ΔTBV/ΔCVP σχετίστηκε αρνητικά με την προχωρημένη ηλικία, με την αυξημένη CVP, με την σοβαρότητα της βασικής νόσου και με τις διαταραχές της ανταλλαγής

	IIa (4)	IIb (7)
CVP πριν-μετά (mmHg)	3,3-9,5	8,6-13,9
HR πριν-μετά (b.p.m)	115-112	96-92
MAP πριν-μετά (mmHg)	70-78	73-80
CI πριν-μετά (l/min/m ²)	4,2-4,75	3,2-3,8
ΔCI/ΔCVP (l/min/m ² /mmHg)	0,098	0,102
ΔTBV/ΔCVP (ml/mmHg/kg)	0,95	0,97

των αερίων. Πίνακας 3

Οι ασθενείς της ΙΙης ομάδας χωρίστηκαν σύμφωνα με την αρχική CVP (pre CVP), σε 2 υποομάδες: ΙΙa με CVP<5mmHg (4 άτομα) και ΙΙb (7 άτομα) με CVP>5mmHg.

Τα απαιτούμενα υγρά και αγγειοδραστικά φάρμακα (του προηγούμενου 24ωρου) χορηγήθηκαν σε μεγαλύτερη αναλογία και ποσότητα στους ασθενείς της ΙΙb υποομάδας (280 / 160ml/h). Παρ' όλα αυτά, οι τιμές του λόγου ΔTBV/ΔCVP των 2 υποομάδων βρέθηκαν να έχουν ελάχιστη διαφορά (0,95 και 0,97 ml/mmHg/Kg).

Πίνακας 4

Η συγκριτική μελέτη των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ Ιης και ΙΙης ομάδας δείχνει ότι οι βασικές

	Ομάδα II (5)	Ομάδα III (5)
CVP πριν-μετά (mmHg)	2,5-6,7	5,6-11,2
MAP πριν-μετά (mmHg)	87-92	66-75
HR πριν-μετά (b.p.m)	99-94	108-106
CO πριν-μετά (l/min)	5,4-6,5	6,9-7,8
SVR πριν-μετά (mmHg/l/min)	15,2-13,5	8,7-8,17
ΔCI/ΔCVP (l/min/m ² /mmHg)	0,145	0,010
ΔSVI/ΔCVP (ml/m ² /mmHg)	1,93	0,92
ΔTBV/ΔCVP (ml/mmHg/kg)	1,31	1,09

τιμές (πριν την χορήγηση FFP) της MAP και των SVP, είναι σημαντικά χαμηλότερες στην ΙΙη ομάδα, ενώ η CO είναι σημαντικά μεγαλύτερη.

Η εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών των ομάδων αυτών έγινε με 2 δείκτες, τα πηλικά ΔCI/ΔCVP και ΔSVI/ΔCVP και οι τιμές τους δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτη διαφορά.

Η CO αυξήθηκε σημαντικά μετά την χορήγηση πλάσματος και στις 2 ομάδες.

Η αγγειακή ενδοτικότητα βρέθηκε κάτω από τα φυσιολογικά όρια και για την Ιη και για την ΙΙη ομάδα, με την χαμηλότερη τιμή της στην ΙΙη ομάδα (ο λόγος ΔTBV/ΔCVP ήταν 1,31 και 1,09ml/mmHg/Kg αντίστοιχα).

Συμπεράσματα

Το τελικό συμπέρασμα των αποτελεσμάτων ήταν ένας χαμηλότερος λόγος ΔTBV/ΔCVP για την Ιη και ΙΙη ομάδα σε σχέση με την Ιη.

Την μικρότερη τιμή παρουσίασαν οι σηπτικοί ασθενείς.

Οι φυσιολογικές τιμές αυτού του λόγου κυμαίνονται μεταξύ 2,1 και 2,7 ml/mmHg/kg όπως βρέθηκε στους ασθενείς της Ιης ομάδας, η οποία και λειτούργησε ως μέτρο αναφοράς για τις άλλες 2 ομάδες. Οι ασθενείς της Ιης και ΙΙης ομάδας παρουσίασαν μειωμένη αγγειακή ενδοτικότητα, και καρδιακή παροχή ψηλότερη του φυσιολογικού.

Για τους ασθενείς της Ιης ομάδας, αυτό το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί με την επίδραση της μηχανικής αναπνοής δεδομένου ότι, η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης οδηγεί στην μείωση της φλεβικής χωρητι-

κότητας και η μείωση της φλεβικής ενδοτικότητας φαίνεται να λειτουργήσει ως κύριος παράγοντας στην διατήρηση της υψηλής καρδιακής παροχής.

Η παραπάνω εξήγηση όμως, δεν επαρκεί για τους σηπτικούς ασθενείς οι οποίοι έχουν αλλοιωμένη αιμοδυναμική εικόνα και διαφορετικό επίπεδο συμπαθητικού τόνου και είναι δύσκολο να ξεχωρίσουμε τις επιδράσεις της σήψης από τις επιδράσεις της μηχανικής αναπνοής.

Σε αυτούς τους ασθενείς πολλαπλές νευροορμονικές επιδράσεις μπορούν να μεταβάλλουν το τόνο των αγγείων χωρητικότητας, είτε με ενεργούς είτε με παθητικούς μηχανισμούς όπως:

Η υπάρχουσα αρτηριαδική αγγειοδιαστολή η οποία αυξάνεται με την ταχεία έγχυση υγρών και οδηγεί στην αύξηση των περιφερικών φλεβικών πιέσεων.

Η αντανακλαστική απάντηση στην υπόταση και δυσκολία στην διατήρηση σταθερών αιμοδυναμικών συνθηκών. Η πτώση της MAP προκαλεί διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και αριστερά μετατόπιση της καμπύλης ενδοτικότητας ακόμα και χωρίς την ύπαρξη σήψης.

Ενώ η αυξημένη CVP δεν συνέβαλε στην διαμόρφωση του λόγου $\Delta TBV/\Delta CVP$ δεν μπορούμε να αγνοήσουμε τις επιπτώσεις της τριχοειδικής διαφυγής και των μεταβολών του φλεβικού τόνου στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονώδης απάντησης. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι οι μειωμένες τιμές αυτού του λόγου στους σηπτικούς ασθενείς, μπορεί να οφείλονται σε χαμηλό ενδαγγειακό όγκο, σε μειωμένη φλεβική ενδοτικότητα ή σε συνδυασμό και των δύο.

Ανεξάρτητα από τους εμπλεκόμενους φυσιολογικούς μηχανισμούς του Σηπτικού Συνδρόμου υπάρχει αρνητική συσχέτιση της μειωμένης φλεβικής ενδοτικότητας με το βαθμό της συστηματικής υπόστασης, την προχωρημένη ηλικία και το βαθμό σοβαρότητας της νόσου.

Οι μεταβολές του TBV επηρεάζουν άμεσα την μέση συστηματική πίεση πλήρωσης η οποία επηρεάζει έμμεσα την ενδοτικότητα των αγγείων. Επίσης εργαστηριακές μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι οι μεταβολές του όγκου του αίματος και της πίεσης που μετριούνται σε διάφορα τμήματα της φλεβικής κυκλοφορίας εξαρτώνται από συνθήκες ελεύθερης κυκλοφορίας και ότι για την ακριβή μέτρηση της ενδοτικότητας ($\Delta V/\Delta P$), απαιτούνται συνθήκες "μη ροής" ή cardiac arrest. Η αδυναμία μέτρησης της μέσης συστηματικής πίεσης πλήρωσης αποτέλεσε ένα αρνητικό

στοιχείο για την ακριβή εκτίμηση του λόγου $\Delta TBV/\Delta CVP$.

Ανεξάρτητα των παραπάνω θεωρητικών και πρακτικών προβλημάτων, το πηλίκο $\Delta TBV/\Delta CVP$ δεν εκφράζει μόνο την φλεβική ενδοτικότητα αλλά είναι ένας αξιόλογος δείκτης της ενδοτικότητας ολόκληρης της συστηματικής κυκλοφορίας, παρέχοντας πληροφορίες για την καρδιακή λειτουργία, την περιφερική και κεντρική ρύθμιση της κυκλοφορίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αξιόπιστος οδηγός στην αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου σε ασθενείς με SIRS όπου η διόρθωση της μικροκυκλοφορίας, της αρτηριαδικής αγγειοδιαστολής και της φλεβικής επαναφοράς, πρέπει να είναι το πρώτο θεραπευτικό βήμα.

Βιβλιογραφία

- Guyton, A.C.T.G. Coleman and H.J.Granger. 1972. Circulation: overall regulation. *Anny. Rev. Physiol.* 34:13-14.
- Guyton. A physiologic reference point for measuring circulation pressure in the dog - particularly venous pressure.
- Chien,S.C., Chang, R, J. Dellenback, S. Usami, and M.I.Gregersen 1996. Hemodynamic changes in endotoxic shock. *Am. J. Physiol.* 210:1401-1410.
- Pinsky, M.R., and G.M.Matushak. 1986. Cardiovascular determinants of the hemodynamic response to acute endotoxemia in the dog. *J. Crit. Care* 1:18-31.
- Rothe, C.F.1983. The venous system: the physiology of the capacitance vessels.
- Echt, M., J.Duwelling, O.H. Gauer, and L.. Lange 1974. Effective compliance of the total vascular bed and the intrathoracic compartment derived from changes in CVP induced by volume changes in man.
- Circ
- London, G.M.M. Safar, A.C.Simon, J.M.Alejandre, J.A.Levensoh and Y.A. Weiss. 1978. Total effective compliance, cardiac output, and fluid volume in essential hypertension.
- Shoukas, A.A., and K. Sagawa 1971. Total systemic vascular compliance measured as incremental volume - pressure ratio.
- Chien, S., R. J. Dellenback, and S Usami 1966. Blood volume and its distribution in endotoxic shock.
- Rothe, C.F. 1983. Reflex control of veins and vascular compliance.