UNIVERSITÉ EVRY VAL D'ESSONNE

Ecole Doctorale Des Génomes Aux Organismes
Unité de Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice
(INSERM 902/EA 3872)

NNT : XXXXEVRYXXXX

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2010

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université d'Evry Val d'Essonne

Discipline ou Spécialité : STAPS

par :

Andry VAN DE LOUW

Etude des interactions cardiorespiratoires chez le patient sous ventilation mécanique: contribution respective des effets mécaniques et nerveux dans la genèse de la variabilité à court terme des paramètres cardiovasculaires

COMPOSITION DU JURY

Président :	**ELGHOZI Jean-Luc**	PU-PH, hôpital Necker, Paris
Rapporteur :	**CONSTANT Isabelle**	PU-PH, hôpital Trousseau, Paris
Rapporteur :	**JULIEN Claude**	DR CNRS, Faculté de Pharmacie, Lyon
Examinateur :	**CHEMLA Denis**	PU-PH, hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre
Examinateur :	**ESCOURROU Pierre**	PU-PH, hôpital Béclère, Clamart
Directeur de thèse :	**COTTIN François**	MCU-HDR, Université d'Evry

A Elodie, mon épouse, sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail. Elle a su faire preuve de patience et compréhension, et a toujours été un soutien lors des moments de découragement face aux critiques des reviewers. Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond amour...

A mes enfants, Maud, Alizée, Roxanne et Mathias, puisse ce travail leur donner le goût de la réflexion intellectuelle et de la recherche...

Remerciements

A François Cottin, qui a accepté d'encadrer cette thèse, pourtant éloignée de la physiologie du sportif, sa thématique de prédilection. Qu'il soit remercié pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses critiques toujours constructives et bénéfiques de mon travail. Cela a été un honneur et un plaisir pour moi de travailler sous sa direction, j'espère que cette collaboration perdurera...

A Claire Médigue, sans l'expertise de laquelle ce travail n'aurait pu aboutir. Qu'elle soit remerciée pour sa contribution décisive au traitement des données, elle qui a su rester intelligible face au béotien du traitement du signal que je suis. Je garderai un souvenir ému de nos réunions de travail à trois, avec François et elle-même, et espère qu'elle me fera l'honneur de poursuivre cette collaboration fructueuse.

A Véronique Billat, qui a, la première, pris contact avec moi pour initier ce travail de recherche, et m'a permis de le mener à bien en m'accueillant au sein de son équipe et en m'orientant vers François Cottin pour diriger ma thèse. Qu'elle en soit ici remerciée.

A Yves Papelier, mes remerciements pour son expertise technique et statistique, ainsi que pour sa curiosité intellectuelle, à l'origine de discussions stimulantes autour de nos résultats.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du Service de Réanimation Polyvalente du Centre Hospitalier Sud-Francilien (site d'Evry), mes collègues de travail, qui ont facilité l'aboutissement de ce travail, parfois en m'appelant chez moi en pleine nuit pour inclure un patient !

A mes parents, qui sont à l'origine de mon goût pour la recherche, et particulièrement à mon père, lui même docteur en Lettres et qui m'a montré la trace à suivre, qu'ils en soient profondément remerciés.

A madame le Professeur Constant et à messieurs les Professeurs Chemla, Elghozi, Escourrou et Julien, qui ont gentillement accepté de juger ce travail. Bien que les connaissant depuis longtemps à travers leurs publications, qui ont enrichi mon travail, je n'aurais jamais

imaginé avoir l'honneur de voir des experts aussi renommés faire partie de ce jury. Je leur exprime ici ma plus vive reconnaissance (ainsi qu'une certaine appréhension!).

Résumé

Pour certains, l'arythmie sinusale respiratoire (ASR) est liée à la dépression intrathoracique inspiratoire et à la mise en jeu du baroréflexe. Pour d'autres, elle est liée aux centres respiratoires bulbaires, via la modulation cyclique des activités sympathiques et vagales. Nous avons analysé la genèse de l'ASR en étudiant l'effet d'une inversion du régime de pression intrathoracique (ventilation mécanique) sur la variabilité respiratoire des signaux cardiovasculaires (fréquence cardiaque et pression artérielle) et le baroréflexe.

Nous avons montré que la ventilation en pression positive est bien associée à une inversion de la variabilité respiratoire de la pression artérielle, qui reconnait surtout des déterminants mécaniques. En revanche, la phase de l'ASR n'est pas systématiquement inversée sous ventilation mécanique: l'ASR, en phase et amplitude, est très variable au cours du temps chez certains patients, et stable chez d'autres (peut-être les plus graves), suggérant l'intervention de mécanismes nerveux centraux.

Dans l'hypothèse d'une balance entre facteurs mécaniques et nerveux, nous avons montré que l'augmentation de la PEEP (pression positive télé-expiratoire) va dans le sens d'une stabilisation de l'ASR (en phase et amplitude) et d'une moindre efficience du système nerveux autonome (diminution du gain du baroréflexe et de la variabilité cardiaque).

Enfin, nous avons montré que les variations de phase et amplitude de l'ASR observées chez les patients sous ventilation mécanique ne sont plus observées lorsque les fonctions cérébrales sont abolies (état de mort encéphalique), attestant leur origine nerveuse centrale.

Mots-clés : arythmie sinusale respiratoire, baroréflexe, fréquence cardiaque, pression artérielle, ventilation mécanique, démodulation complexe

Abstract

Whether respiratory sinus arrhythmia (RSA) is related to the negative intrathoracic inspiratory pressure and subsequent baroreflex activation, or directly to brainstem centers is still controversial. To elucidate RSA genesis, we have investigated the effect of the inversion of airway pressure regimen (mechanical ventilation) on the breathing variability of cardiovascular signals (heart rate and arterial pressure) and on the baroreflex.

On the one hand, we have shown in a first study that positive pressure ventilation induces an inversion of the breathing arterial pressure variability, which therefore depends mainly on mechanical determinants. On the other hand, RSA phase is not reversed during mechanical ventilation: RSA phase and amplitude are stable over time in some patients (perhaps the most severe) and variable in others, suggesting involvement of central nervous factors.

Conflicts between mechanical and nervous mechanisms could occur, as we have shown in a second study that increasing PEEP (positive end-expiratory pressure) induces a stabilization of RSA, in terms of both phase and amplitude, and that "stable" patients have a lower efficiency of autonomic nervous system (reduced baroreflex gain and heart rate variability) compared to the unstable ones.

Finally, we have shown that the time-variations of RSA phase and amplitude observed during mechanical ventilation are effectively of central nervous origin, because they disappear in brain dead patients (whose central nervous functions are abolished).

Keywords : respiratory sinus arrhythmia, baroreflex, heart rate, blood pressure, mechanical ventilation, complex demodulation

Table des matières

REMERCIEMENTS **3**

RESUME **5**

ABSTRACT **6**

TABLE DES MATIERES **7**

1. INTRODUCTION **12**

2. PREMIERE PARTIE : ETAT DE LA QUESTION **18**

2.1 METHODES D'ANALYSE DES SIGNAUX CARDIOVASCULAIRES **19**

2.1.1 Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque **19**

2.1.1.1 Généralités 19

2.1.1.2 Méthodes temporelles 20

2.1.1.3 Méthodes fréquentielles 24

2.1.1.4 Méthodes temps-fréquence 34

2.1.1.5 Méthodes non linéaires 42

2.1.2 Analyse du baroréflexe **48**

2.1.2.1 Généralités 48

2.1.2.2 Méthodes d'évaluation de la sensibilité du baroréflexe 49

2.2 VARIABILITE RESPIRATOIRE DES SIGNAUX CARDIOVASCULAIRES EN VENTILATION SPONTANEE **57**

2.2.1 Variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque **57**

2.2.2 Variabilité respiratoire de la pression artérielle **59**

2.3 EFFETS DE LA VENTILATION MECANIQUE SUR LA VARIABILITE RESPIRATOIRE DES SIGNAUX CARDIOVASCULAIRES ET LE BAROREFLEXE 62

2.3.1 Principes de la ventilation mécanique 62

2.3.2 Effet de la ventilation mécanique sur la variabilité respiratoire de la pression artérielle ... 66

2.3.3 Effet de la ventilation mécanique en pression positive sur le baroréflexe 68

2.3.4 Effet de la ventilation mécanique sur la différence de phase entre les signaux cardiovasculaires et la ventilation 70

2.3.5 Effet de la ventilation mécanique sur l'amplitude de l'arythmie sinusale respiratoire 73

2.4 AUTRES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'ALTERER BAROREFLEXE ET VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE EN REANIMATION 78

2.4.1 Comorbidités 78

2.4.2 Rôle de la sédation 78

2.4.3 Rôle des catécholamines 79

2.5 HYPOTHESES GENERALES DE TRAVAIL 82

3. DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS PERSONNELLES 83

3.1 PATIENTS ET METHODES 84

3.1.1 ETHIQUE 85

3.1.2 CRITERES D'INCLUSION 85

3.1.2.1 Patients présentant une lésion pulmonaire aigue 85

3.1.2.2 Patients en état de mort encéphalique 86

3.1.2.3 Sujets contrôles 86

3.1.3 CRITERES D'EXCLUSION 86

3.1.4 PROTOCOLE 87

3.1.5 ACQUISITION DES SIGNAUX 87

3.1.6 TRAITEMENT DES SIGNAUX 88

3.1.6.1 Traitement des signaux bruts 88

3.1.6.2 Evaluation de la différence de phase entre les signaux cardiovasculaires (RR et pression artérielle) et le signal ventilatoire, et de l'amplitude instantanée de la variabilité respiratoire de ces signaux 89

3.1.6.3 Evaluation de la sensibilité du baroréflexe 90

3.2 ARTICLE 1 92

3.2.1 INTRODUCTION 93

3.2.2 MANUSCRIT 94

3.2.3 DISCUSSION 102

3.3. ARTICLE 2 103

3.3.1 INTRODUCTION 104

3.3.2 MANUSCRIT 105

3.3.3 DISCUSSION 118

3.4. ARTICLE 3 120

3.4.1 INTRODUCTION 121

3.4.2 MANUSCRIT 122

3.4.3 DISCUSSION 159

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 161

1. Introduction

Les variabilités de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont connues depuis plus d'un siècle. La variabilité de la fréquence cardiaque en fonction de la ventilation, dénommée arythmie sinusale respiratoire (ASR), correspond à une augmentation de la fréquence cardiaque à l'inspiration, alors qu'elle diminue à l'expiration. Les mécanismes de l'ASR ont été l'objet de nombreuses publications et restent controversés (59,103,105). Anrep a été l'un des premiers à démontrer à la suite d'expériences menées chez le chien que l'ASR répondait à des mécanismes à la fois centraux et périphériques (5,6). Les déterminants centraux de l'ASR sont les centres respiratoires, situés au niveau du tronc cérébral dans sa portion bulbaire. Ils sont constitués de deux groupes neuronaux, le groupe respiratoire dorsal situé au niveau du noyau du tractus solitaire, responsable de la fréquence respiratoire à l'état basal par la transmission des influx nerveux au nerf phrénique, et le groupe respiratoire ventral situé plus en avant au niveau des noyaux ambigus et rétroambigus (14). Ces deux centres exercent une activité phasique directe sur les neurones moteurs des systèmes sympathique et parasympathique. Ainsi, les neurones vagaux cardio-moteurs sont inhibés durant l'inspiration et modérément activés durant l'expiration (191); l'inhibition inspiratoire survient en phase avec l'activité du nerf phrénique, et indépendamment de la distension pulmonaire, donc des facteurs périphériques (78). A l'inverse, les neurones moteurs sympathiques sont activés à l'inspiration et modérément inhibés à l'expiration (45). Cette activité phasique des centres respiratoires sur le système nerveux autonome explique, entre autres choses, la persistance de l'ASR en dehors de tout mouvement respiratoire (93) et pourrait rendre compte, à elle seule, de l'accélération inspiratoire de la fréquence cardiaque et de sa décélération expiratoire. Mais dans la même série d'expériences, Anrep a démontré, en isolant sur un modèle animal les influences centrales et périphériques, que de nombreux facteurs périphériques jouaient aussi un rôle dans la survenue de l'ASR. Selon Anrep, déterminants périphériques et centraux avaient même une part équivalente dans la

genèse de l'ASR, puisque chacun de ces déterminants était capable de maintenir une ASR en l'absence de l'autre (5,6). Les afférences périphériques en jeu dans l'ASR sont principalement les barorécepteurs, les chémorécepteurs, et les récepteurs sensibles à la distension (« stretch receptors ») cardiaques et pulmonaires. Barorécepteurs et chémorécepteurs exercent un effet excitateur sur les neurones cardio-moteurs vagaux à partir de relais neuronaux dans le noyau du tractus solitaire (65). Cependant, cet effet excitateur est soumis à une modulation phasique durant le cycle respiratoire, et est notamment inhibé lors de l'inspiration (47), ce qui contribue à l'accélération inspiratoire de la fréquence cardiaque. Cette modulation phasique du baroréflexe et du chémoréflexe pourrait être liée à un effet post-synaptique inhibiteur des neurones vagaux, exercé par les centres respiratoires lors de l'inspiration et qui réduirait la sensibilité des neurones vagaux aux afférences activatrices des barorécepteurs et chémorécepteurs (65). De même, la constatation d'une diminution des efférences vagales lors de l'insufflation pulmonaire a conduit à montrer que les récepteurs pulmonaires à l'étirement étaient capables de moduler la sensibilité des centres parasympathiques bulbaires aux stimuli des barorécepteurs ou chémorécepteurs, dans le sens d'une inhibition vagale à l'inspiration (33,45,236).

Les contributions respectives des déterminants centraux et périphériques dans la genèse de l'ASR ont fait l'objet de nombreuses publications et controverses (58). Autant chez le chien, Anrep a pu étudier séparément chacun de ces deux déterminants, autant en physiologie humaine ceux-ci interagissent et sont donc difficilement dissociables, ce qui rend l'interprétation des études délicate. La part respective des facteurs centraux et périphériques dans l'ASR chez l'homme n'est donc pas élucidée, mais il semble que les paramètres respiratoires jouent un rôle majeur dans la balance entre ces deux déterminants. Ainsi, les centres respiratoires pourraient avoir une place prédominante lors d'une ventilation à faibles volumes, au cours de laquelle les récepteurs pulmonaires à

l'étirement sont peu activés. A l'inverse, la modulation inspiratoire des efférences vagales par ces « stretch receptors » sera beaucoup plus marquée lors d'une ventilation à hauts volumes, les centres respiratoires passant alors au second plan (45). Il est démontré par ailleurs que l'amplitude de l'ASR augmente avec le volume courant, et diminue lorsque la fréquence respiratoire augmente (84,90).

En constatant l'influence des paramètres ventilatoires (activité des centres inspiratoires, fréquence respiratoire, volume courant) sur l'ASR, on s'interroge naturellement sur l'effet de la ventilation mécanique sur cette variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque, et plus généralement sur la variabilité respiratoire des signaux cardio-vasculaires, ECG et pression artérielle. En effet, la ventilation mécanique est, à bien des égards, très éloignée de la respiration physiologique. Au cours de la ventilation mécanique, c'est le ventilateur qui assure, à travers une canule endotrachéale, la ventilation pulmonaire. Il existe de nombreux modes de ventilation mécanique, dont certains se rapprochent davantage de la respiration physiologique, en ne délivrant qu'une assistance « partielle » (ventilation spontanée avec aide inspiratoire par exemple). Au cours de ce travail, nous nous focaliserons sur la ventilation contrôlée, un mode au cours duquel le ventilateur délivre un volume courant fixe à une fréquence fixe. Il s'agit du mode ventilatoire le plus ancien, le plus couramment utilisé notamment chez les patients les plus graves, et bien sûr le plus éloigné de la physiologie humaine. Il est anti-physiologique, d'abord parce qu'il est monotone, alors qu'il est bien montré que la ventilation spontanée est variable (111) et que le manque de variabilité peut être un critère prédictif d'échec du sevrage ventilatoire lors des modes spontanés de ventilation mécanique (242). Le régime de pression intrathoracique constitue la seconde différence majeure entre respiration spontanée et ventilation mécanique. En effet, la pression pleurale est négative à l'inspiration au cours de la respiration spontanée alors qu'elle est positive sous ventilation mécanique (95). Or, la dépression inspiratoire est à l'origine de

l'augmentation du volume d'éjection du ventricule droit et de la baisse concomitante du volume d'éjection du ventricule gauche (85). La baisse de pression artérielle qui en résulte va stimuler les barorécepteurs artériels, conduisant à une inhibition vagale, et donc à l'augmentation de la fréquence cardiaque (46). Le lien direct entre la dépression thoracique inspiratoire et l'activation du baroréflexe, lui-même impliqué dans l'ASR, conduit à s'interroger sur les caractéristiques de l'ASR au cours de la ventilation mécanique en pression positive. Curieusement, seules deux études ont abordé ce sujet, recherchant si l'ASR était inversée (décélération cardiaque inspiratoire et accélération expiratoire) lors de la ventilation en pression positive inspiratoire. Incluant des patients sous anesthésie générale pour une chirurgie mineure, en ventilation contrôlée, ces études ont retrouvé une inversion de l'ASR chez, respectivement, 26 sur 28 patients (248) et 3 sur 10 patients (128). Aucune explication n'était proposée par les auteurs aux différences observées entre les patients. Malheureusement, aucune des ces études n'incluait un enregistrement de la pression artérielle et une évaluation du baroréflexe. De plus, l'analyse de l'ASR y était faite à un instant t, sans évaluation dynamique. Or, les variations temporelles de l'ASR, en amplitude et en phase, sont bien décrites (30). Il semble donc important, pour analyser l'ASR sous ventilation mécanique, de disposer d'une méthode d'évaluation dynamique, et par ailleurs d'une évaluation du baroréflexe, ceci d'autant que la ventilation mécanique en pression positive peut interférer également avec le baroréflexe (20,67,231).

L'objectif de ce travail sera donc d'analyser la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle chez des patients sous ventilation mécanique en mode contrôlé. Nous utiliserons pour le traitement des signaux la DéModulation Complexe (DMC), une version locale de l'analyse harmonique, permettant, comme les distributions temps-fréquence, de suivre les variations temporelles d'une activité centrée sur une fréquence donnée, ici l'activité respiratoire. La DMC permet en

effet d'évaluer les variations dans le temps, à la fois de l'amplitude de la variabilité respiratoire des signaux traités, et de la différence de phase entre les signaux ECG et de pression artérielle d'une part, et le signal de débit ventilatoire d'autre part. Cette méthode a fait l'objet de nombreuses publications (88,142,152), et la partie « traitement du signal » de ce travail sera l'œuvre du docteur Claire Médigue de l'INRIA (Institut National de Recherche en Informatique et Automatique) qui possède une grande expertise dans ce domaine.

La première partie du travail sera une revue de la littérature, abordant les différentes méthodes de traitement des signaux, les données acquises sur la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle en ventilation spontanée, et enfin les effets déjà connus de la ventilation mécanique sur cette variabilité.

La seconde partie, le travail de recherche proprement dit, sera constituée de trois études successives, la première s'attachant à décrire la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle chez les patients sous ventilation mécanique, les deux suivantes se focalisant sur ses déterminants mécaniques et nerveux respectivement.

2. Première partie : Etat de la question

2.1 Méthodes d'analyse des signaux cardiovasculaires

2.1.1 Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque

2.1.1.1 Généralités

L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque requiert l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme (ECG), à partir duquel vont être extraites les périodes RR successives séparant les complexes QRS, appelées parfois aussi périodes NN, en se limitant aux complexes QRS « normaux », c'est-à-dire sinusaux. La fréquence cardiaque instantanée est alors l'inverse de la valeur de l'intervalle RR. La fréquence d'échantillonnage recommandée par la *Task Force* est d'au moins 250 à 500 Hertz (Hz) (216) au repos. L'analyse doit se faire si possible sur des périodes libres de tout artéfact, ou à défaut après les avoir repérés par l'inspection visuelle du tracé et les avoir éliminés de la période d'analyse par des techniques d'interpolation. Les graphes de Poincaré (voir ci-dessous) permettent aussi de repérer ces artéfacts.

Certaines des méthodes décrites ci-dessous, et notamment les méthodes fréquentielles, requièrent la stationnarité du signal analysé. Un signal est dit stationnaire lorsque ses propriétés statistiques, comme la moyenne ou l'écart type, sont invariantes dans le temps. Par ailleurs, l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque nécessite une grande standardisation des conditions d'enregistrements, dans la mesure où de nombreux facteurs peuvent modifier cette variabilité, comme la position du corps par exemple.

2.1.1.2 Méthodes temporelles

L'analyse des séries temporelles d'intervalles RR constitue le moyen le plus simple d'appréhender la variabilité de la fréquence cardiaque, par des méthodes statistiques descriptives ou géométriques.

2.1.1.2.1 Statistiques descriptives

A partir des données recueillies (par exemple, une succession de valeurs de périodes RR mesurées par un enregistrement Holter ECG) des calculs statistiques simples peuvent être effectués. Deux types seront distingués, le premier fondé sur les mesures directes des périodes RR, le second sur les différences entre les périodes RR. Ces méthodes de traitement statistique peuvent être employées pour étudier la variabilité des paramètres cardiovasculaires pour des longues durées (au-delà de 24 heures), ou pour des durées plus courtes, afin de comparer cette variabilité lors de différentes activités : repos, sommeil, exercice

Mesure directe des périodes RR.

La variable la plus simple à calculer est l'écart-type des périodes RR (SDNN selon la terminologie anglo-saxonne). L'écart type étant la racine carrée de la variance et la variance étant égale (cf. chapitre méthodes fréquentielles) à la puissance totale du spectre de fréquence, l'écart-type calculé englobera ainsi toutes les composantes cycliques responsables de la variabilité du signal. Plus la durée du signal traité sera longue, plus des composantes de basse fréquence de la variabilité viendront se surajouter aux composantes rapides. Ainsi la variance (*i.e.* la puissance totale du spectre de fréquence), sera d'autant plus importante que la durée de l'enregistrement sera longue. L'écart-type d'une série de temps est donc à priori dépendant du temps d'enregistrement. Il apparaît donc important que la durée des mesures des paramètres cardiovasculaires soit standardisée si l'on veut comparer les valeurs des écart-types. On recommande généralement de calculer SDNN sur des périodes de 30 secondes à 5 minutes pour l'étude

de la variabilité à court terme de la fréquence cardiaque, ou sur des périodes de 24 heures pour la variabilité à long terme.

Une autre méthode d'étude de la variabilité à long terme des paramètres cardiovasculaires consiste à moyenner ces derniers pendant des périodes de 5 minutes puis à calculer l'écart-type de cette série de valeurs moyennées (SDANN). La variabilité ainsi étudiée s'intéressera à des cycles biologiques de périodes supérieures à 5 minutes.

Différence entre les périodes RR.

L'indice le plus commun, fondé sur la différence entre les intervalles RR successifs, est obtenu par le calcul de la racine carrée de la moyenne de la somme des carrés des différences entre les périodes RR adjacentes (RMSSD). Un autre indice représente le nombre d'intervalles RR successifs dont la différence est supérieure à 50 millisecondes (NN50). Un indice supplémentaire peut alors être calculé, c'est la proportion du nombre d'intervalles RR successifs dont la différence est supérieure à 50 millisecondes au regard du nombre de périodes RR total, soit l'indice ci-dessus divisé par le nombre total de périodes RR (pNN50). Tous ces paramètres sont mathématiquement reliés entre eux, RMSSD étant le plus recommandé pour ses propriétés statistiques supérieures (216).

2.1.1.2.2 Méthodes géométriques

De nombreuses méthodes graphiques ont été proposées, la plus utilisée étant probablement le graphe de Poincaré. Le graphe de Poincaré (cf. exemples ci-dessous, figures 1 et 2) consiste à représenter en abscisse chacun des intervalles RR, et en ordonnée l'intervalle RR suivant. Il s'agit donc d'un ensemble de points de coordonnées (RR_{n-1} ; RR_n). La forme du nuage de points ainsi obtenu peut être assimilée à une forme géométrique connue, une ellipse par exemple. Le graphe de Poincaré peut permettre de détecter les battements cardiaques ectopiques, qui figureront complètement en dehors du nuage de

points. Il permet une appréciation visuelle, qualitative de la variabilité de la fréquence cardiaque en fonction de la forme du nuage de points et de la dispersion des points, mais également une évaluation quantitative de la variabilité par le calcul des indices SD1 et SD2. En construisant à partir du nuage de points une ellipse imaginaire dont l'axe longitudinal passe par l'origine, SD2 est alors la longueur de l'ellipse et reflète plutôt la variabilité à moyen terme, SD1 est sa largeur et reflète plutôt la variabilité à court terme. Le rapport SD1/SD2 peut alors être facilement calculé constituant un indice relatif à l'importance de la variabilité instantanée par rapport à la variabilité totale des périodes RR.

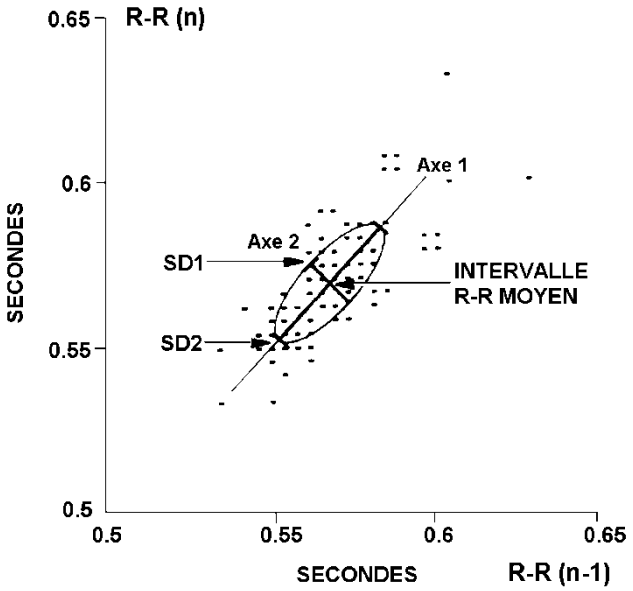


Figure 1 : Exemple de graphe de Poincaré pour une série de périodes RR.

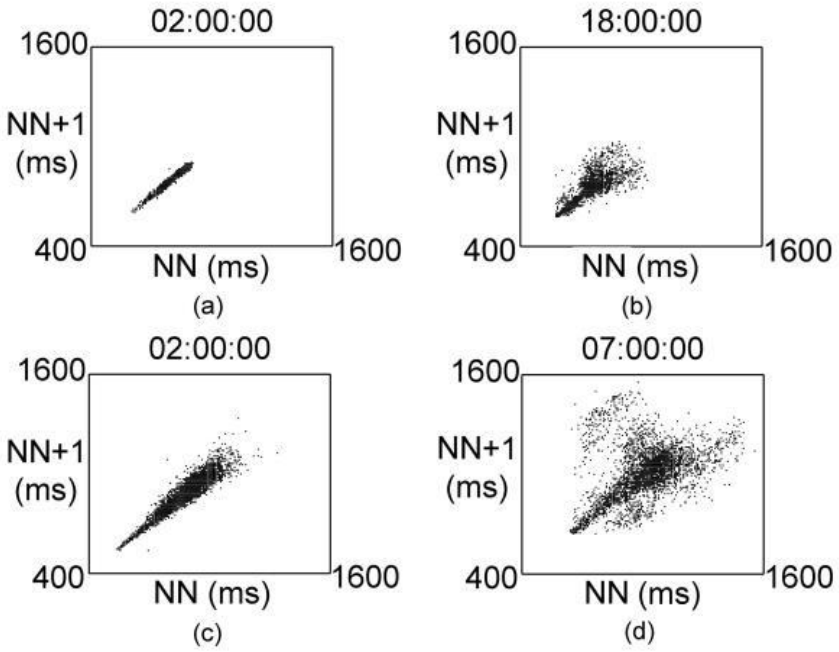


Figure 2 : Exemples de graphes de Poincaré. Les figures 2(a) et 2(c) représentent des distributions d'intervalles RR normales, les figures 2(b) et 2(d) des distributions plus complexes et pathologiques.

2.1.1.2.3 Interprétation et données cliniques

De nombreuses études cliniques ont évalué la variabilité de la fréquence cardiaque à l'aide de ces méthodes temporelles, utilisant SDNN pour mesurer la variabilité globale, SDANN pour la variabilité à long terme et RMSSD pour la variabilité à court terme. L'enseignement de ces études est globalement qu'une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque, mesurée à partir de méthodes temporelles, est associée à une augmentation de la morbi-mortalité au cours des cardiopathies ischémiques (190,235), des cardiomyopathies dilatées (225), de l'insuffisance cardiaque (185,215), après infarctus du myocarde (207,250) et chez les sujets âgés (224). Des mesures temporelles de la variabilité cardiaque ont de même été utilisées pour évaluer les traitements par ß-bloquants après infarctus du myocarde (134), les angioplasties coronaires (161), ou pour mieux identifier les patients coronariens à risque d'arythmies (50), ou pouvant tirer bénéfice d'un traitement anti-arythmique (140).

2.1.1.2.4 Avantages et limites

Les mesures statistiques de la variabilité de la fréquence cardiaque offrent l'avantage de leur simplicité et peuvent apporter de réelles informations pronostiques chez les patients. En revanche, elles s'avèrent très sensibles au biais de la non-stationnarité des signaux. Par ailleurs, une baisse des écart-types calculés (SDNN par exemple) est souvent associée à une augmentation de la fréquence cardiaque de base, ce qui rend délicate la comparaison de SDNN entre deux échantillons ayant des fréquences cardiaques de base différentes. Ces méthodes restent une approche assez grossière de la variabilité, puisque deux séries de données avec des moyennes et écart-types comparables peuvent avoir des comportements très divers en termes de variabilité.

Enfin, la fréquence cardiaque, comme beaucoup de signaux physiologiques, varie selon certaines fréquences. Or, les méthodes temporelles ne fournissent aucune information sur les fréquences de variabilité de l'intervalle RR, non plus que sur l'amplitude de sa variabilité pour une fréquence donnée. C'est pourquoi les méthodes fréquentielles, qui permettent d'évaluer fréquence et amplitude de variabilité des signaux, ont beaucoup été appliquées à l'ECG et ont ainsi fourni de précieuses informations physiologiques mais aussi pronostiques.

2.1.1.3 Méthodes fréquentielles

Depuis les années 60, de nombreuses méthodes d'analyse spectrale, autrement dit d'analyse en fonction des fréquences d'oscillations du signal, ont été utilisées pour analyser la variabilité des paramètres cardiovasculaires. Kay et Marple (108) ont décrit de manière quasi exhaustive de nombreuses techniques applicables à l'analyse spectrale. Les méthodes d'analyse spectrale produisent une décomposition de la variation totale des séries de données en composantes fréquentielles, qui peuvent être représentées sous la

forme d'une densité spectrale exprimée en fonction de la fréquence. La puissance spectrale dans une bande de fréquence donnée peut être quantifiée par l'aire sous la courbe de la fonction de densité à l'intérieur de la bande de fréquence choisie. L'analyse de la densité de puissance spectrale (DPS) indique comment cette puissance est distribuée en fonction de la fréquence des oscillations du signal étudié. Indépendamment de la méthode employée, seule une estimation de la DPS réelle du signal sera obtenue grâce à des algorithmes mathématiques spécifiques. Le théorème de Parseval énonce que l'intégration de la puissance spectrale totale d'un signal est égal à sa variance. Les deux méthodes d'analyse spectrale les plus communément employées pour l'étude de la variabilité à court terme des paramètres cardiovasculaires sont les transformées rapides de Fourier (FFT) et le modèle d'autorégression (AR).

2.1.1.3.1 Méthodes non paramétriques : les transformées rapides de Fourier (FFT).

La conversion d'une analyse temporelle en une analyse fréquentielle a été rendue possible par une transformation mathématique développée il y a deux siècles par le mathématicien français Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768-1830). C'est en étudiant la distribution de la chaleur le long de l'anneau d'une ancre initialement chauffée au rouge que Fourier élabora une partie de son théorème sur les séries trigonométriques. Son travail fut publié en totalité en 1822 (70). C'est ainsi que naquit l'analyse harmonique qui permit la mise en œuvre de nombreuses applications telles que l'étude du mouvement des marées ou de l'activité des taches solaires, entre autres. L'idée fondamentale de la théorie de Fourier est que chaque signal stationnaire peut être décomposé en une somme de sinusoïdes simples de fréquences croissantes. Ainsi, la transformation de Fourier est une opération mathématique qui consiste à décomposer une fonction selon ses fréquences, de même qu'un prisme décompose la lumière en couleurs. Elle transforme une fonction f(t) dépendant du temps, en une fonction F(f) dépendant de la fréquence. Cette nouvelle

fonction, qui exprime l'amplitude des sinus et des cosinus correspondant à chaque fréquence contenue dans la fonction originale, s'appelle la *transformée* de Fourier de la fonction originale (ou, pour une fonction périodique, sa série de Fourier).

Les séries de Fourier :

Toute fonction périodique peut s'écrire en série de Fourier. Si la période est égale à 1 (*i. e.* si $f(t) = f(t+1)$), cette série prend la forme :

$$f(t) = 1/2\ a_0 + (a_1 \cos 2\pi t + b_1 \sin 2\pi t) + (a_2 \cos 2\pi 2t + b_2 \sin 2\pi 2t) + \ldots \quad \textbf{(1a)}$$

Le coefficient de Fourier a_k mesure la « quantité » de fonction cosinus, $\cos 2\pi kt$, de fréquence k, contenue dans le signal ; le coefficient b_k mesure la « quantité » de fonction sinus, $\sin 2\pi kt$, de fréquence k, contenue dans le signal. Une série de Fourier ne comprend que des sinusoïdes de fréquences égales à des multiples entiers de la fréquence fondamentale (cette fréquence fondamentale étant l'inverse de la période). On écrit habituellement la formule ***(1a)*** de la manière suivante :

$$f(t) = 1/2\ a_0 + \sum_{k=1}^{\infty} (a_k \cos 2\pi kt + b_n \sin 2\pi kt)$$

où k représente la fréquence, et où le symbole $\sum_{k=1}^{\infty}$ indique que l'on additionne les termes

$(a_k \cos 2\pi kt + b_n \sin 2\pi kt)$, pour toutes les valeurs entières de k, comprises entre 1 et l'infini.

Les transformées rapides de Fourier : FFT (Fast Fourier Transform) :

Plus d'un siècle plus tard, en 1965, James Cooley et John Tukey inventèrent la transformée rapide de Fourier (FFT), programme informatique permettant de transformer un signal temporel en signal fréquentiel, en faisant l'économie d'un grand nombre d'opérations en regard de la méthode classique fondée sur la discrétisation de l'intégrale de Fourier. La FFT réduit de n^2 à $n\log_2 n$ le nombre de calculs nécessaires pour effectuer la transformée de Fourier. Plus n est grand plus le gain en rapidité de calcul est impressionnant.

Application aux signaux cardiovasculaires :

La FFT s'applique aux signaux stationnaires (dont le spectre fréquentiel varie peu au cours d'une période temporelle limitée) constitués d'un nombre de valeurs égal à une puissance de 2. Les signaux de pression artérielle et de périodes R-R oscillent de manière régulière dans certaines conditions, et, sur des courtes périodes d'enregistrement il est alors permis de les considérer comme étant stationnaires. Dans les études de la variabilité à court terme des paramètres cardiovasculaires, il s'agit généralement de séries de valeurs de $256 = 2^8$, $512 = 2^9$, ou $1024 = 2^{10}$ valeurs.

L'analyse spectrale représente en abscisse une échelle de fréquence et en ordonnée un nombre proportionnel à l'amplitude de l'oscillation. Une oscillation constituée par une sinusoïde simple ne donnera après analyse spectrale qu'un pic, si le signal est constitué par la somme de deux sinusoïdes simples, le spectre se limitera alors aux deux pics correspondant à la fréquence des sinusoïdes et dont l'ordonnée respective sera proportionnelle à l'amplitude de chacune des sinusoïdes. Grossièrement, il en est de même pour l'analyse spectrale de la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque. En effet, les deux signaux sont dissociables en deux oscillations principales, la première est lente (LF pour low frequency), de période environ 10 secondes (0.1 Hz), correspondant à l'onde de Mayer, et la seconde, plus rapide (HF pour high frequency), synchrone de la

ventilation, dont la période se situe généralement dans des conditions de repos entre 12 et 18 cycles par minute (0.2 à 0.3 Hz). Ce découpage de la variabilité dans le domaine fréquentiel nous donne des indications sur la succession dans le temps des valeurs des signaux étudiés, que ne pourrait nous donner une analyse de type statistique où géométrique. On peut alors se focaliser sur une oscillation donnée et suivre son évolution dans le temps dans différentes conditions.

2.1.1.3.2 Les méthodes paramétriques : l'autorégression

La différence principale entre la FFT et l'autorégression réside dans la façon de considérer les données. La FFT part du principe que les séries de données ne contiennent que des composantes déterministes, alors que l'autorégression distingue dans les données les composantes déterministes des composantes stochastiques. Le spectre obtenu par FFT contient les pics déterminés pour toutes les particularités temporelles du signal. Avec la technique de l'autorégression, les données temporelles sont utilisées dans le but d'identifier le meilleur ajustement possible à un modèle prédéterminé, dont les pics ont été choisis à l'avance. Le spectre résultant aura ainsi une forme finale dérivée de ce modèle d'ajustement. Cette technique concentre les données spectrales autour des pics les plus significatifs tentant ainsi d'en exclure le bruit contenu dans le signal, tandis que la FFT y englobe toutes les valeurs spectrales. Ainsi, dans son application la plus basique, la FFT pourrait être considérée comme une méthode descriptive et l'autorégression plus proche d'une approche stochastique ou statistique. Dans l'utilisation pratique cette différence est réduite par l'utilisation d'algorithmes de lissage ou de filtrage pour stabiliser la variabilité estimée à partir de la FFT. Bien que les deux méthodes présentent des avantages et des inconvénients divers, elles comportent aussi bien des points communs et conduisent en pratique à des résultats équivalents (figure 3) (37,167), si toutefois le signal cardiovasculaire traité est stationnaire et si le modèle d'ajustement de type autorégression a été choisi convenablement.

Les avantages des méthodes paramétriques, par rapport à la FFT, sont :

1. L'aspect lissé des spectres de puissance où les harmoniques principaux peuvent être facilement distingués (cf figure 3).
2. Le post-traitement des données spectrales permettant de séparer les bandes de fréquences [Low frequency (LF), et High frequency (HF)] peut être réalisé facilement par automatisation des calculs.
3. Une estimation précise de la DPS peut être calculée même avec un petit nombre de valeurs lorsque le signal peut être considéré comme stationnaire.

L'inconvénient majeur des méthodes paramétriques réside en l'obligation de vérifier la validité et la complexité du modèle choisi. Ainsi, les résultats obtenus dans une bande de fréquence peuvent différer de manière très importante si l'on change de modèle d'autorégression (109). D'autre part, pour utiliser cette méthode il faut impérativement avoir une idée des pics de variabilité que l'on doit trouver de manière à choisir un modèle approprié, il s'agit donc avant tout d'une méthode quantitative plus que qualitative.

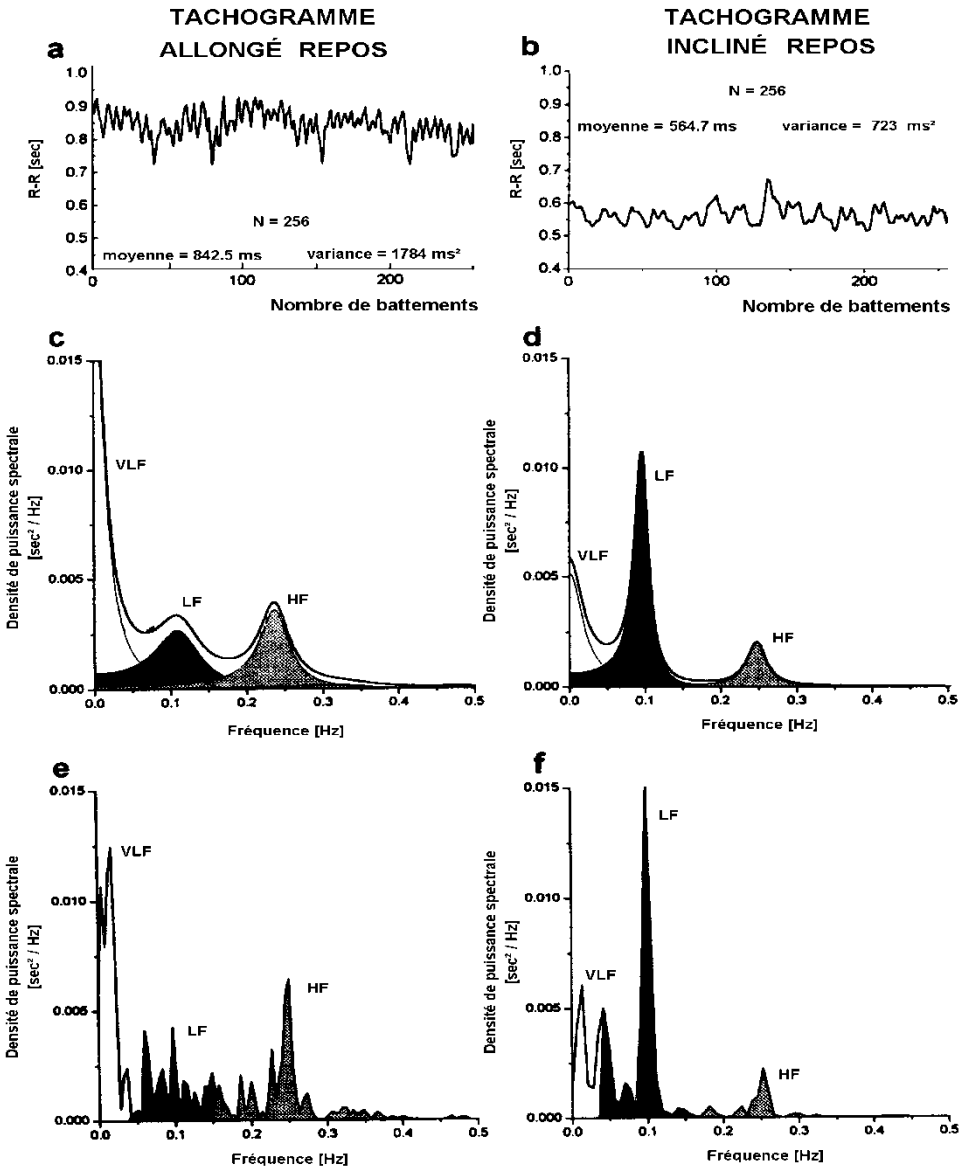


Figure 3. Cette figure montre deux tachogrammes (a et b) avec en abscisse le nombre de battements cardiaques (1 à 256) et en ordonnée la période R-R correspondant à chaque battement. Les figures (c) et (d) représentent respectivement les spectres de fréquence des tachogrammes (a) et (b) réalisés par une méthode paramétrique autorégressive, alors que les spectres (e) et (f) ont été calculés à partir des mêmes tachogrammes à l'aide d'une méthode non paramétrique (FFT). On peut constater la différence d'aspect des spectres obtenus à partir des deux méthodes fréquentielles, la méthode paramétrique donne un spectre à l'aspect plus lisse au regard de celui obtenu avec une FFT (d'après 216).

2.1.1.3.4 Interprétation et données cliniques

L'analyse spectrale de la fréquence cardiaque a été décrite pour la première fois par Sayers en 1973 (198) puis a permis ensuite d'explorer la contribution des systèmes nerveux sympathique et parasympathique ou du système rénine-angiotensine-aldostérone à la variabilité de la fréquence cardiaque (2). Elle s'est imposée comme une méthode quantitative, très sensible et de plus non invasive, d'exploration de l'intégrité des mécanismes de contrôle cardio-vasculaire, mais a été aussi appliquée à l'étude d'autres signaux physiologiques, constituant une précieuse technique d'investigation clinique (27).

L'analyse spectrale permet d'obtenir une courbe représentant la densité de puissance spectrale des différentes fréquences composant le signal. Par la mesure de l'aire sous la courbe des bandes spectrales étudiées, on obtient donc une quantification chiffrée de la variabilité qui facilite les comparaisons entre sujets ou groupes de sujets. Sur des enregistrements de deux à cinq minutes, l'analyse spectrale révèle ainsi trois pics principaux, identifiés comme suit par convention : un pic VLF (very low frequency ; fréquences ≤ 0,04 Hz), un pic LF (low frequency ; fréquences entre 0,04 et 0,15 Hz) et un pic HF (high frequency ; fréquences entre 0,15 et 0,4 Hz). Des enregistrements plus longs, par exemple de 24 heures, permettent de mettre en évidence des fréquences de variabilité plus basses, et on individualise alors une bande VLF (fréquences entre 0,003 et 0,04 Hz) et une bande ULF (ultralow frequency ; fréquences ≤ 0,003 Hz) (216). La mesure de puissance des composantes VLF, LF et HF est habituellement effectuée en unité de puissance spectrale (*i.e.* ms^2 pour les périodes R-R et mm^2Hg pour les valeurs de pression artérielle) (216). Cependant les composantes LF et HF sont parfois normalisées, exprimées en % de la variabilité totale du spectre moins VLF, elles représentent la valeur relative de chacune des composantes, soit :

$$LF\% = LF \times 100 / (LF + HF)$$

$$HF\% = HF \times 100 / (LF + HF)$$

Il existe une bonne corrélation entre ces mesures de variabilité par analyse spectrale et des mesures obtenues par des méthodes temporelles, comme par exemple chez des patients coronariens après infarctus du myocarde (15).

Bien que l'étude d'Akselrod *et al*. (2) et d'autres (104,139,162,164,212) aient démontré la contribution majeure du système nerveux autonome à la variabilité de la fréquence cardiaque, celle-ci n'est pas toujours bien corrélée à l'évaluation directe du tonus sympathique, par exemple au cours de l'insuffisance cardiaque (159), et la tendance actuelle de la littérature est de considérer que la variabilité cardiaque est liée à de multiples facteurs physiologiques, et non au seul tonus autonome, comme on l'avait pensé après les premières études sur le sujet. Néanmoins, ce point fait encore l'objet d'âpres discussions entre physiologistes (169,220). Si la classification de la variabilité cardiaque en bandes spectrales d'intérêt, telle qu'explicitée ci-dessus (VLF, LF et HF), facilite les études cliniques et physiologiques, elle reste donc arbitraire, la variabilité dans une bande spectrale donnée pouvant dépendre de plusieurs paramètres physiologiques. Il est ainsi classique de considérer que ULF reflète la variabilité liée aux rythmes circadiens, VLF celle liée aux circuits de régulation thermique et hormonaux, LF dépendant des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques et HF essentiellement du système parasympathique (211).

Bien que les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la variabilité cardiaque selon ces différentes bandes spectrales ne soient pas toujours élucidés ou univoques, il n'en reste pas moins que de nombreuses études ont démontré une relation directe entre perte de variabilité et gravité des pathologies sous-jacentes. Pour ne citer que quelques exemples, la perte de variabilité est d'autant plus grande que la pathologie est sévère au cours de l'hypovolémie (223), l'insuffisance cardiaque (19), l'hypertension artérielle (156), les cardiopathies ischémiques (233) et l'infarctus du myocarde (186), l'insuffisance rénale chronique (7) ou la neuropathie autonome associée au diabète (132).

L'analyse spectrale a également été utilisée pour l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque en réanimation. Ainsi, Yien *et al.* ont évalué dans le temps la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle par analyse spectrale chez des patients admis en réanimation et ont pu montrer qu'une augmentation de la puissance spectrale totale et en LF étaient associées à une amélioration clinique et à la survie, tandis qu'une diminution progressive de la puissance spectrale était associée à une aggravation clinique et à la mortalité (247). Une baisse de la puissance spectrale totale, en LF ainsi que du rapport des puissances spectrales LF/HF a été également corrélée à la gravité de l'évolution ultérieure, aux défaillances d'organes et à la mortalité chez des patients admis pour un sepsis aux urgences (9) et en réanimation (118).

2.1.1.3.5 Avantages et limites

L'avantage des méthodes fréquentielles est la simplicité de l'algorithme utilisé (FFT le plus souvent), et la rapidité des logiciels informatiques désormais disponibles, de type *HRV analysis*, téléchargeables sur internet et qui permettent une analyse très rapide des signaux.

Leur principal inconvénient est en revanche la nécessité de traiter des signaux stationnaires. Or, si les signaux cardio-vasculaires peuvent parfois se révéler stationnaires sur de courtes durées, des enregistrements plus longs s'avèrent souvent non stationnaires et il peut donc être nécessaire de vérifier la stationnarité d'un signal avant de lui appliquer une analyse spectrale (240). Par ailleurs, les méthodes fréquentielles sont plus sensibles que les méthodes temporelles à la présence de bruit, ou artéfacts, et nécessitent donc une analyse visuelle soignée du signal pour corriger les artéfacts. Enfin, il convient de garder à l'esprit que les changements de posture, d'intensité d'activité ou d'état de vigilance peuvent modifier les densités spectrales en LF et HF (73), ce qui justifie de contrôler tous ces facteurs lors des études et d'obtenir une grande standardisation des conditions d'enregistrement.

Le manque d'information d'ordre temporel est un autre défaut des méthodes fréquentielles. En effet, un signal peut varier à une fréquence *f* à un instant *t* et à une fréquence *f'* à un instant *t'*. Les méthodes fréquentielles permettront de détecter les deux fréquences d'oscillation *f* et *f'*, mais sans que l'on puisse savoir quelle est la fréquence d'oscillation à chaque instant, et donc sans possibilité de détecter les changements de fréquence. C'est la raison pour laquelle différentes méthodes temps-fréquence ont progressivement été développées, afin de rendre compte, au fil du temps d'un enregistrement ECG, des fréquences de variabilité de l'intervalle RR.

2.1.1.4 Méthodes temps-fréquence

2.1.1.4.1 Transformées de Fourier à court terme

L'analyse de Fourier nous oblige à choisir comme variable soit le temps, soit la fréquence. Pour analyser le signal à la fois en temps et en fréquence, Gabor montra comment utiliser la transformée de Fourier « à fenêtre ». Cette méthode consiste à décomposer un signal en fréquences, intervalle par intervalle : de cette manière, on limite la plage de temps analysée. La fenêtre, qui définit la taille de l'intervalle analysé, est une fonction dont la représentation graphique est un morceau de courbe ; celle-ci délimite une zone qui contient des oscillations. La taille de la fenêtre ne change pas pendant l'analyse, mais on la remplit successivement d'oscillations de fréquences différentes.

Tandis que la transformée de Fourier classique compare le signal entier à des sinusoïdes infinies de diverses fréquences, la transformation de Fourier à court terme compare un segment du signal à des portions de courbes oscillantes de différentes fréquences. Une fois un premier segment analysé, on fait glisser la fenêtre le long du signal, pour en analyser un autre.

Cependant le choix d'une fenêtre de taille fixe entraîne de sérieux compromis : lorsque la fenêtre est étroite, on localise les changements brusques, comme les pics et les discontinuités, mais on ne perçoit pas les basses fréquences du signal, dont la période trop grande ne peut être contenue à l'intérieur d'une fenêtre trop étroite. Inversement, quand la fenêtre est trop large on ne peut alors distinguer l'instant d'un pic ou d'une discontinuité, car ces événements sont alors noyés dans la totalité de l'information contenue dans l'intervalle de temps défini par la taille de la fenêtre adoptée. Cet inconvénient majeur de la méthode ressort de la relation d'incertitude d'Heisenberg-Gabor, qui stipule que lorsqu'on applique une méthode d'analyse à un signal, $\Delta t.\Delta f \geq 1/4\pi$, où Δt représente la résolution temporelle et Δf la résolution fréquentielle. Autrement dit, on ne peut caractériser un signal très précisément à la fois en fréquence et dans le temps, l'augmentation de la résolution temporelle se fait au détriment de la résolution fréquentielle et inversement. Outre cet inconvénient, les transformées de Fourier à court terme ne permettent pas de retrouver le signal original, car celui-ci a été pondéré par la fenêtre de filtrage.

Deux autres méthodes, les ondelettes et la pseudo-transformation de Wigner-Ville lissée peuvent pallier ces inconvénients en rendant possible l'analyse du signal à la fois en temps et en fréquence.

2.1.1.4.1 Pseudo-transformation de Wigner-Ville lissée (PWVL)

La transformation de Wigner-Ville, introduite en mécanique quantique par Wigner en 1932 puis appliquée au traitement des signaux par Ville en 1948, permet de transformer un signal x(t) exprimé en fonction du temps en une fonction du temps et de la fréquence à la fois. Elle fournit une représentation temps-fréquence dite bilinéaire, dont la projection sur l'axe du temps est la puissance instantanée du signal et la projection sur l'axe des fréquences est la densité spectrale d'énergie (cf. exemple de la figure 4 ci-dessous). La transformation de Wigner-Ville présente en théorie la meilleure précision temps-fréquence

des représentations temps-fréquences actuelles, supérieure notamment aux transformées de Fourier à court terme. Cependant l'inconvénient de cet outil est l'apparition de termes dits d'interférences qui peuvent dans certains cas nuire à la lisibilité de la représentation temps-fréquence obtenue, par l'apparition d'oscillations imprévisibles liées à l'interaction entre les différentes composantes temps-fréquence du signal étudié. Elles sont la conséquence indirecte de la propriété de bilinéarité de la distribution. Il est possible de pallier cet inconvénient en effectuant à partir de la représentation un lissage fréquentiel (Pseudo Wigner-Ville) ou temporel et fréquentiel à la fois (Pseudo Wigner-Ville lissée), au prix d'une perte acceptable de résolution. La pseudo-représentation de Wigner-Ville lissée a notamment été utilisée pour analyser la variabilité de la fréquence cardiaque au cours d'études cliniques sur la balance sympatho-vagale (8) ou chez les sportifs (41,42).

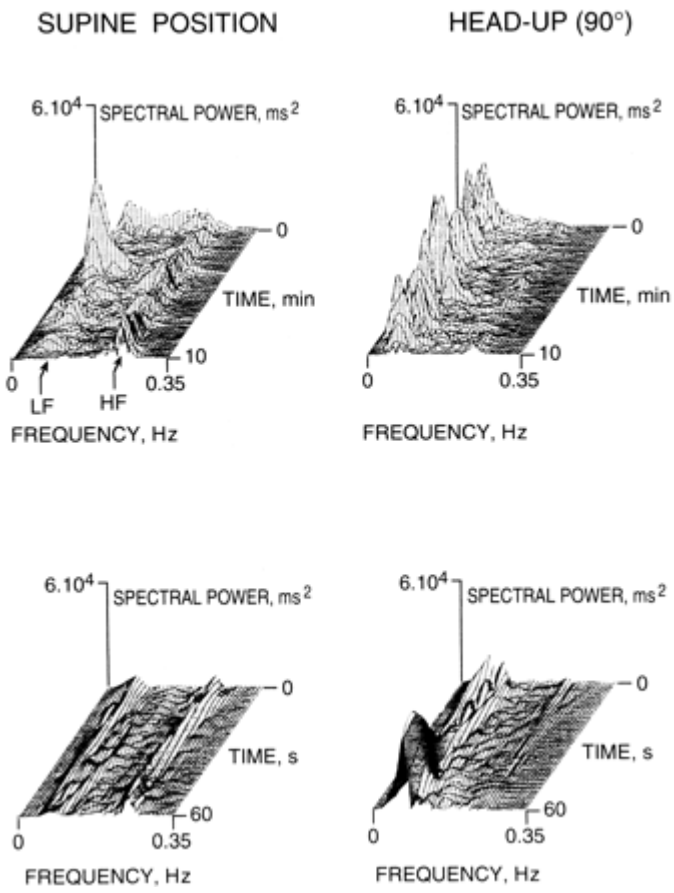


Figure 4 : Exemple de pseudo-transformation de Wigner-Ville lissée appliquée à la fréquence cardiaque durant un tilt test. Le volontaire sain respirait à une fréquence de 0,25 Hz imposée par un métronome. Les graphes tridimensionnels représentent, selon deux échelles de temps différentes, la puissance spectrale (en ms^2) de la variabilité de la fréquence cardiaque durant 10 minutes (en haut à gauche) ou 1 minute (en bas à gauche) en position allongée, et de même à droite en position debout. D'après Jasson S. (99).

2.1.1.4.2 Transformées en ondelettes

La transformée en ondelettes est apparue au début des années 1980 dans le domaine du traitement des signaux sismiques où elle fut introduite sous sa forme primitive par le géophysicien Jean Morlet qui, travaillant pour ELF aquitaine, créa les ondelettes dans le but d'analyser les signaux sismiques artificiels réfléchis par les couches de roches pétrolifères. Le développement du formalisme de la transformée en ondelettes continue, en une dimension, fut le fruit de la collaboration de Morlet et Grossmann aux alentours de 1984. Initialement définie en une dimension, son extension en plusieurs dimensions

arbitraires a été effectuée par Meyer vers 1985. Le développement des ondelettes discrètes a ensuite pris son essor à partir de 1986 par les contributions de Daubechies, Mallat, Meyer et Grossmann. De ces travaux naquit le concept d'analyse multi-résolution. A l'origine Morlet s'est inspiré de l'analyse de Fourier à court terme proposée par Gabor quelque 30 ans plus tôt qui, malheureusement présente les inconvénients exposés précédemment : choix d'une bonne résolution en temps au détriment des basses fréquences ou l'inverse ; et d'autre part il n'y a pas de reconstitution facile et précise du signal à partir de la transformée. Morlet choisit alors une autre approche. Au lieu de garder fixe la taille de la fenêtre et de varier le nombre d'oscillations à l'intérieur de cette fenêtre, il fît l'inverse : il garda constant le nombre d'oscillations et fît varier la taille de la fenêtre, l'étirant ou la comprimant comme un accordéon. L'ensemble des ondelettes sur lequel est bâtie l'analyse est obtenu à partir d'une ondelette mère par dilatation et translation. Cette similarité mutuelle a en particulier pour conséquence que toutes les ondelettes analysantes présentent le même nombre d'oscillations. Cette propriété permet l'obtention d'un compromis optimal du principe d'incertitude d'Heisenberg-Gabor : contrairement à la transformée de Fourier à court terme, la transformée en ondelettes a une excellente résolution temporelle dans les petites échelles et une excellente résolution en « fréquence » pour les grandes échelles. D'autre part, la transformée en ondelettes est inversible : il est possible de reconstituer le signal à partir de ses coefficients d'ondelettes.

La figure 5, ci-dessous, tirée d'un article de Pichot *et al.* (174), illustre un exemple théorique d'application de la transformée en ondelettes. Sa partie supérieure contient un signal variant en basse et haute fréquence à la fois dans son premier tiers, en basse fréquence uniquement dans son tiers moyen et en haute fréquence seulement dans son dernier tiers. Sa partie inférieure représente la transformée en ondelettes du signal, avec à droite les différentes ondelettes utilisées à partir de la fonction ondelette « mère ». Les premiers coefficients (2,4,8…) correspondent à une faible dilatation de l'ondelette, et

donc aux fréquences élevées, alors que les coefficients plus élevés (32,64,128…) correspondent à une forte dilatation de l'ondelette et donc aux fréquences basses. Là où une analyse spectrale classique aurait certes révélé deux pics de fréquence mais sans que l'on puisse déterminer leur part respective dans la variabilité du signal au cours du temps, l'analyse par ondelettes représente bien la part des basses et hautes fréquences dans la variabilité à chaque instant.

La transformée en ondelettes continue à une dimension est actuellement utilisée pour l'analyse de la variabilité des signaux physiologiques : polysomnographie, spirométrie, EEG, signaux cardiovasculaires. Depuis une dizaine d'années, de nombreux auteurs l'ont appliquée à l'évaluation de la variabilité cardiaque chez le sujet sain (174), les sportifs (237), au cours de l'anesthésie générale (100), du diabète (230) ou pour dépister les syndromes d'apnées obstructives du sommeil (194).

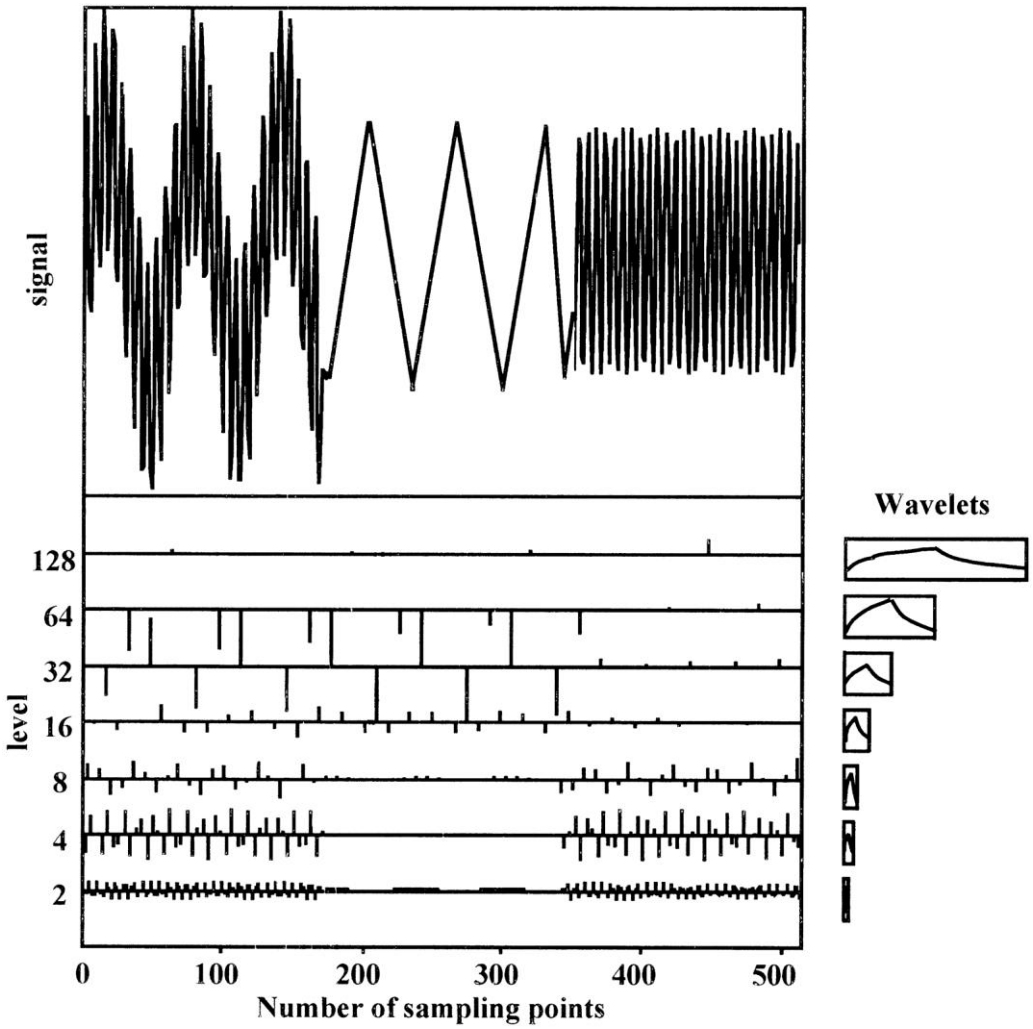


Figure 5 : exemple théorique d'application de la transformée en ondelettes. D'après Pichot *et al.* (174)

2.1.1.4.3 DéModulation Complexe (DMC)

La DéModulation Complexe est en fait une méthode d'analyse temporelle, version locale de l'analyse harmonique, permettant, comme les distributions temps-fréquence, de suivre les variations temporelles d'une activité centrée sur une fréquence donnée, ici l'activité respiratoire.

Nous nous attarderons plus longuement sur cette méthode, et notamment ses fondements théoriques, car c'est la méthode qui sera utilisée au cours des 3 études à

suivre. La fréquence cardiaque varie de façon périodique à certaines fréquences, et pour chacune de ces fréquences, avec une certaine amplitude. La démodulation complexe permet de quantifier, au cours du temps, les variations de cette amplitude pour chaque bande de fréquence déterminée. La méthode nécessite donc de connaitre à l'avance les fréquences intéressées. Ainsi, si un signal x_t est connu pour osciller autour d'une fréquence λ, alors on peut écrire que

$$x_t = A_t \cos(\lambda t + \varphi_t) + z_t$$

où A_t et φ_t sont respectivement l'amplitude et la phase de la variabilité étudiée (selon la fréquence λ), et z_t l'ensemble des autres composantes du signal. L'objectif de la démodulation complexe est alors d'extraire les variations de A_t et φ_t en fonction du temps. L'analogue de l'équation ci-dessus sous forme complexe peut s'écrire

$$x_t = \tfrac{1}{2} A_t \{\exp[i(\lambda t + \varphi_t)] + \exp[-i(\lambda t + \varphi_t)]\} + z_t$$

La démodulation complexe consiste alors à opérer une translation du signal x_t de $-\lambda$, en obtenant ainsi un signal

$$y_t = 2 x_t \exp(-i \lambda t)$$

puis $$y_t = A_t \exp(i\varphi_t) + A_t \exp[-i(2\lambda t + \varphi_t)] + 2z_t \exp(-i \lambda t)$$

En appliquant un filtre passe-bas au signal y_t, on obtient alors un nouveau signal Y_t défini ainsi

$$Y_t = A_t \exp(i\varphi_t)$$

On peut alors en dégager A_t comme suit : $A_t = |Y_t|$

A_t étant connu, on peut alors calculer φ_t. Autrement expliqué et d'un point de vue fréquentiel, si l'on s'intéresse à une fréquence λ connue avec suffisamment de précision, le fait de translater le signal de $(-\lambda)$ permet de ramener le pic de fréquence étudié à zéro. Concernant les autres pics de fréquence éventuellement présents dans le spectre du signal, ceux de fréquence inférieure à λ se retrouveront alors du côté négatif de l'axe des fréquences, tandis que les fréquences supérieures à λ seront strictement positives. L'application d'un filtre passe-bas permettra donc bien d'isoler la variabilité selon λ et

d'en tirer alors phase et amplitude, à la condition que la fréquence de coupure du filtre soit bien choisie, et avec une précision qui dépendra donc de la qualité du filtrage passe-bas. En répétant cette procédure pour différentes valeurs de λ, on pourra donc étudier l'ensemble du spectre fréquentiel.

La démodulation complexe a d'abord été présentée, notamment par Hayano *et al.*, dans plusieurs publications méthodologiques et de validation de la technique (87,88). Par la suite, cette méthode a été utilisée dans de nombreuses études évaluant les modifications de la variabilité cardiaque au cours de conditions aussi variées que: l'hypoxémie (243), l'hypercapnie (244), l'insuffisance cardiaque (142,151), l'exercice (41), l'exposition au tabac (114) ou les polytraumatismes (10).

2.1.1.5 Méthodes non linéaires

On appelle ainsi une série de méthodes de traitement des signaux, dérivées des mathématiques non linéaires et notamment des théories du chaos et des fractales.

2.1.1.5.1 Loi de puissance

Cette loi mathématique caractérise, outre la variabilité cardiaque, le comportement de nombreux phénomènes physiques comme les tremblements de terre, les avalanches, mais aussi les fluctuations boursières par exemple. Contrairement à la plupart des méthodes ci-dessus, essentiellement adaptées à la variabilité à court terme, la loi de puissance peut s'appliquer à des enregistrements de longue durée. Appliquée à la variabilité de la fréquence cardiaque, elle signifie que lorsqu'on réalise l'analyse spectrale d'un périodogramme (par transformée de Fourier), puis que l'on reporte sur un graphe le logarithme de la puissance en fonction du logarithme de la fréquence, on obtient alors une

droite de pente approximative (-1) (cf. figure 6 ci-dessous). Ce comportement de la variabilité cardiaque selon une loi de puissance a été décrit par Kobayashi *et al*. (113), et il a ensuite été montré que la pente de la droite diminuait encore avec l'âge chez les sujets sains (176). Par ailleurs, le caractère pronostique péjoratif d'une diminution de la pente de la droite (et notamment en dessous de -1,5) a été documenté après infarctus du myocarde (16) ou chez les sujets âgés (94).

Bien que l'analyse de la loi de puissance soit basée sur l'analyse spectrale du signal, ces deux méthodes fournissent des informations différentes, et parfois complémentaires. En effet, là ou l'analyse spectrale classique va surtout étudier l'importance relative des différentes fréquences dans la variabilité du signal, l'analyse selon la loi de puissance s'intéresse plutôt à la relation qui unit ces différentes fréquences. En pratique clinique, cette dernière méthode s'est avérée supérieure à l'analyse spectrale pour prédire la survenue de défaillances d'organes vitaux dans une population de réanimation pédiatrique (221). En revanche, elle présente la même limitation relative à la nécessité de traiter des signaux suffisamment stationnaires.

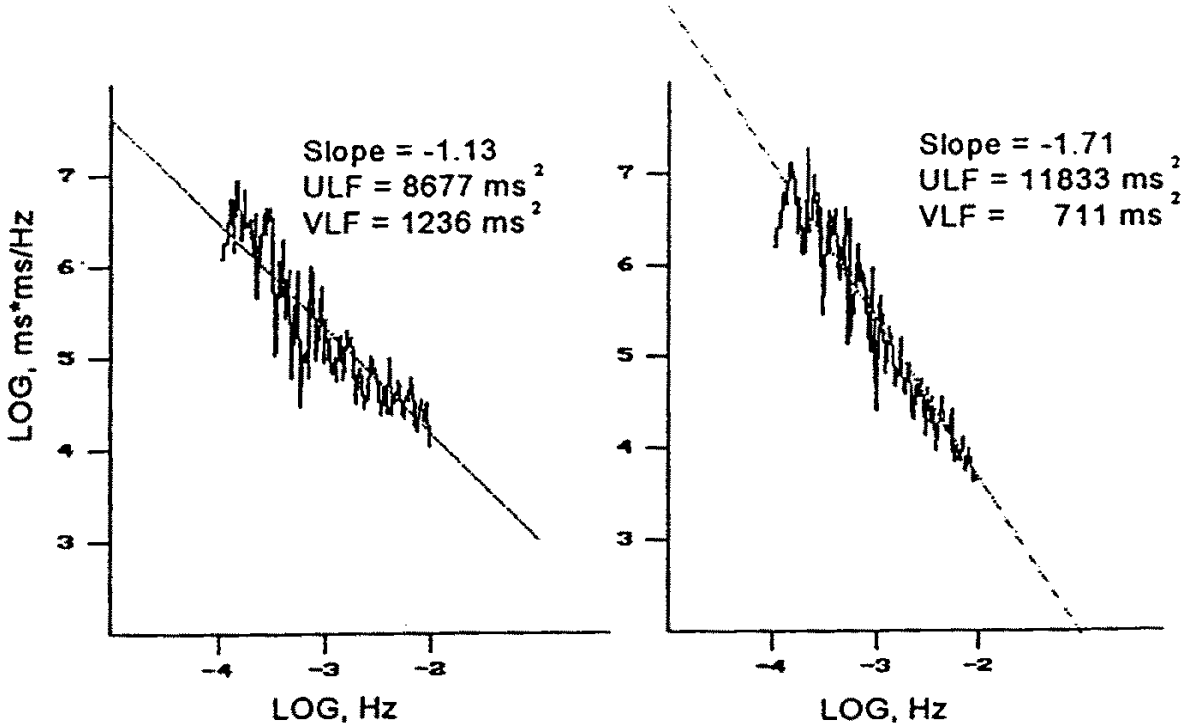


Figure 6 : exemples de droite de régression linéaire selon la loi de puissance dans les basses fréquences (10^{-4} à 10^{-2} Hz). A gauche, un patient de 70 ans, vivant 10 ans après l'enregistrement ; à droite, un patient de 68 ans décédé d'un infarctus du myocarde 22 mois après l'enregistrement. Le patient de droite se caractérise par une pente de la droite de régression beaucoup plus raide. D'après Timo Makikallio (138).

2.1.1.5.2 Analyse des fluctuations redressées (DFA, « detrended fluctuation analysis »)

Concernant précisément la non-stationnarité des signaux, l'intérêt majeur de la DFA est de tenter de faire la distinction, devant des variations du rythme cardiaque par exemple, entre ce qui revient à des facteurs externes (stress, position, etc…) influençant la variabilité cardiaque, et ce qui constitue des variations intrinsèques du rythme liées à la dynamique d'un système complexe et non linéaire. Autrement formulé, la DFA permet la détection du phénomène d'autosimilarité renfermé dans des séries temporelles en apparence non stationnaires et elle évite également la fausse détection de l'autosimilarité manifeste qui est un artefact de non-stationnarité. Introduite principalement par Peng *et*

al. (171), la DFA consiste brièvement à recréer, à partir d'une série temporelle d'intervalles RR (RR_k, figure 7A), une seconde série de données, y_k, telle que y_k est la somme (de 1 à k) des intervalles RR retranchés de l'intervalle RR moyen (figure 7B). Cette nouvelle série de données y_k représente donc schématiquement la tendance des intervalles RR au cours du temps. Cette courbe de tendance est alors découpée en fenêtres égales de longueur n, et dans chaque fenêtre, la tendance « locale » est calculée par la méthode des moindres carrés. La série des données est alors redressée en y soustrayant, fenêtre par fenêtre, la tendance locale calculée précédemment. La racine carrée de cette série de données intégrées est alors calculée par fenêtre et appelée F(n). Enfin, on représente sur un graphe Log F(n) en fonction de Log n, obtenant une droite dont la pente représente le coefficient α.

Le principal avantage de la DFA est de s'affranchir de la condition de stationnarité des signaux, par opposition avec l'analyse spectrale classique. Plusieurs études cliniques ont appliqué la DFA aux signaux cardiovasculaires et montré que des altérations du coefficient α, dans le sens d'une diminution ou au contraire d'une augmentation, pouvaient fournir des informations diagnostiques ou pronostiques que n'apportaient pas toujours les méthodes temporelles ou fréquentielles. La DFA a notamment été appliquée à l'étude de la variabilité cardiaque chez le sujet âgé (96), au cours des myocardiopathies familiales (137), chez les patients coronariens (138), insuffisants cardiaques (91), au cours du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (172) ou en période postopératoire de pontages aorto-coronaires (126).

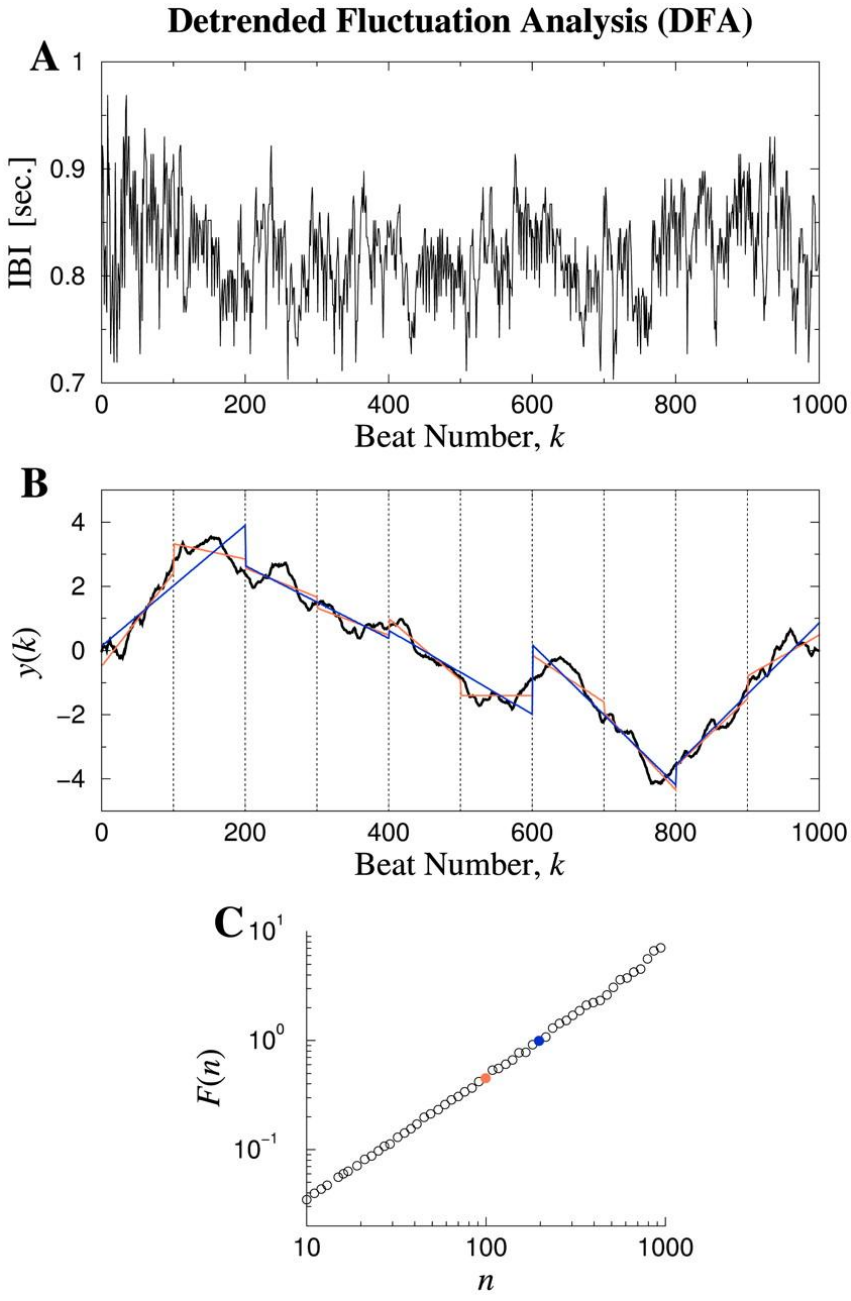


Figure 7: algorithme de la DFA. **(A)** : série temporelle des intervalles inter-battements chez un sujet sain adulte. **(B)** la courbe en noir est la série temporelle intégrée *y(k)*. Les lignes verticales indiquent la longueur des fenêtres (*n*=100) qui représentent les intervalles inter-battements; les segments rouges représentent la « tendance » estimée dans chaque fenêtre (n = 100) par la méthode des moindres carrés; les segments bleus représentent la « tendance » estimée dans chaque fenêtre (n = 200) par la méthode des moindres carrés. A noter que l'écart entre la courbe *y(k)* et les droites rouges est plus petit que l'écart entre la courbe *y(k)* est les droites bleues. **(C)** *F(n)* en fonction de la longueur des fenêtres *n*, le graphique log-log. Le rond rouge est le point pour *F(100)* et le point bleu est le point pour *F(200)*. La relation linéaire, sur le graphique log-log révèle la présence d'autosimilarité par une loi de puissance n^{α}. La pente de cette droite correspond au paramètre α (81). Ici, $\alpha \simeq 1$ révélant l'autosimilarité; α = 0.5 indique un bruit blanc; α = 1.5 indique un bruit Brownien. D'après Goldberger *et al*. (81).

2.1.1.5.3 Analyse de l'entropie

L'entropie permet de mesurer le désordre, ou l'absence de régularité, d'une série de données (par exemple d'intervalles RR). Elle a été introduite principalement par Pincus *et al*. comme mesure de la complexité d'un système ; les valeurs basses indiquent une plus grande régularité tandis que des valeurs élevées suggèrent davantage de désordre, d'aléa et de complexité (177). L'entropie, contrairement à d'autres méthodes, reste efficiente même pour des enregistrements de courte durée, ce qui la rend intéressante pour l'étude des signaux physiologiques, et notamment de la variabilité cardiaque. Schématiquement, l'entropie évalue la probabilité que des segments de *m* valeurs de RR qui sont similaires (c'est-à-dire avec des écarts entre valeurs de RR inférieurs à un seuil fixé *r*) restent similaires lorsque la longueur du segment est augmentée à *n+1*. Plus faible est la probabilité, et donc le caractère prédictible de la série temporelle, plus élevée est l'entropie. Le calcul de l'entropie nécessite donc de fixer à priori les valeurs de *m* (la longueur de segment) et de *r* (le seuil de tolérance). La majorité des études ont choisi comme valeurs $m = 2$ et $r = 0.2$ SD, où SD représente l'écart type de la série de données. Avec l'âge, la fréquence cardiaque gagne en régularité et l'entropie mesurée baisse donc (196). L'entropie a démontré sa capacité à prédire l'apparition de fibrillations auriculaires, de survenue spontanée (238) ou en période postopératoire de chirurgie cardiaque (92). Une diminution de l'entropie a également été mise en évidence lors de l'infusion d'endotoxine chez le volontaire sain (80), et a été corrélée à une dysfonction systolique du ventricule gauche en période postopératoire (68). Enfin, parmi d'autres applications, il semble que l'entropie puisse permettre d'évaluer la profondeur de l'anesthésie lorsqu'elle est appliquée au signal EEG (25), ainsi que les possibilités de sevrage de la ventilation mécanique en examinant la régularité du volume courant et de la fréquence respiratoire (61).

Un des avantages majeurs de l'entropie est qu'elle peut-être appliquée à des séries temporelles relativement courtes ; ainsi, Pincus *et al*. estiment que pour une valeur $m = 2$,

des séries de 10^2, ou mieux 30^2 valeurs (soit 100 à 900 points) fournissent des résultats fiables et reproductibles (178). En revanche, à la différence des méthodes temporelles qui ne dépendent pas de la séquence chronologique des données, l'entropie évalue des données qui doivent être consécutives dans le temps et dont la séquence doit absolument être préservée lors du traitement du signal ; artéfacts, bruits et données non-stationnaires peuvent donc considérablement compromettre la fiabilité des résultats.

2.1.2 Analyse du baroréflexe

2.1.2.1 Généralités

Le baroréflexe est un réflexe physiologique permettant de limiter les brusques fluctuations de la pression artérielle. Ainsi, chez l'animal, la dénervation des barorécepteurs provoque une augmentation de la variabilité de la pression artérielle sans modifier son niveau moyen (44). Ce baroréflexe repose sur des récepteurs sensibles à l'étirement situés dans la paroi des sinus carotidiens et de l'arche aortique, qui adressent aux centres nerveux bulbaires des informations relatives aux fluctuations de la pression artérielle. A partir de ces centres bulbaires, on assiste alors à une modulation dynamique des efférences nerveuses autonomes (sympathiques et vagales). Une augmentation de la pression artérielle va ainsi stimuler les barorécepteurs, puis via les centres bulbaires va provoquer, d'une part une stimulation des efférences vagales cardio-inhibitrices, d'autre part une inhibition des décharges neuronales sympathiques à destinée du cœur et des vaisseaux. Il en résultera une bradycardie, une diminution de la contractilité cardiaque, des résistances artérielles systémiques et du retour veineux qui vont concourir à abaisser la pression artérielle (123). Un réflexe inverse se produira en cas de baisse de la pression artérielle.

Le baroréflexe se caractérise par des latences de réponse différentes entre les efférences sympathiques et vagales (32). En effet, à la suite d'une augmentation rapide de pression artérielle, l'activation vagale se manifeste au niveau cardiaque au bout de 200 à 600 millisecondes, alors que l'activation sympathique n'apparait qu'après 2 à 3 secondes après une baisse de PA. Autrement dit, la capacité du baroréflexe à moduler le rythme cardiaque cycle à cycle en fonction des fluctuations de la PA est essentiellement le fait des efférences vagales.

A côté du baroréflexe, de multiples influences (humorales, environnementales, comportementales) sont impliquées dans la régulation cardio-vasculaire. La respiration, par exemple, interagit en permanence avec le baroréflexe. Eckberg a ainsi décrit le concept de « portail respiratoire » (respiratory gate en anglais), qui implique notamment que l'inspiration, via les centres respiratoires bulbaires, freine l'activation vagale par les barorécepteurs alors que l'expiration la majore (58).

De nombreuses pathologies, notamment cardiovasculaires, sont associées à une altération du baroréflexe, et plus précisément à un déséquilibre de la balance sympathique/parasympathique résultant en un état d'hyperactivation adrénergique chronique associé à un défaut d'activation vagale. Le caractère pronostique d'une diminution de la sensibilité du baroréflexe a été bien documenté par l'étude ATRAMI (122), qui a démontré qu'après infarctus du myocarde, une sensibilité du baroréflexe inférieure à 3 msec/mmHg constituait un facteur prédictif indépendant de mortalité.

2.1.2.2 Méthodes d'évaluation de la sensibilité du baroréflexe

2.1.2.2.1 Méthodes pharmacologiques

Elles consistent à analyser les variations de la fréquence cardiaque, ralentissement ou accélération, induites par l'injection intraveineuse d'un agent vasoconstricteur ou

vasodilatateur respectivement. Ces agents doivent idéalement avoir un effet purement vasculaire, sans activité sur la contractilité cardiaque, le nœud sinusal ou le système nerveux. Les plus utilisés sont la phényléphrine (néosynéphrine, agoniste α-adrénergique pur) pour son action vasoconstrictrice, et la nitroglycérine pour son effet vasodilatateur.

L'administration de l'agent pharmacologique est réalisée dans des conditions standardisées, durant un enregistrement continu du signal ECG et de la pression artérielle cycle à cycle, celle-ci étant recueillie par voie invasive à l'aide d'un cathéter artériel, ou le plus souvent maintenant par voie non-invasive à l'aide d'un appareil de type Finapres. La phényléphrine est injectée en bolus successifs de façon à obtenir une augmentation de la pression artérielle systolique d'au moins 15 mmHg (habituellement entre 20 et 30 mmHg). Les valeurs successives des intervalles RR sont ensuite reportées sur un graphe en fonction des valeurs correspondantes de pression artérielle, réalisant une droite dont la pente quantifie la sensibilité du baroréflexe en msec/mmHg. Plusieurs études expérimentales ont suggéré que l'allongement de l'intervalle RR induit par l'injection de phényléphrine était principalement dû à une stimulation des efférences vagales cardio-inhibitrices (57). A titre d'exemple figurent ci-dessous un baroréflexe normal (figure 8) et un baroréflexe effondré, pathologique (figure 9). Mesurée selon cette technique, la sensibilité du baroréflexe se situe aux alentours de 15 ms/mmHg chez le sujet sain. Mais elle diminue avec l'âge, probablement du fait d'une perte de distensibilité de la paroi artérielle.

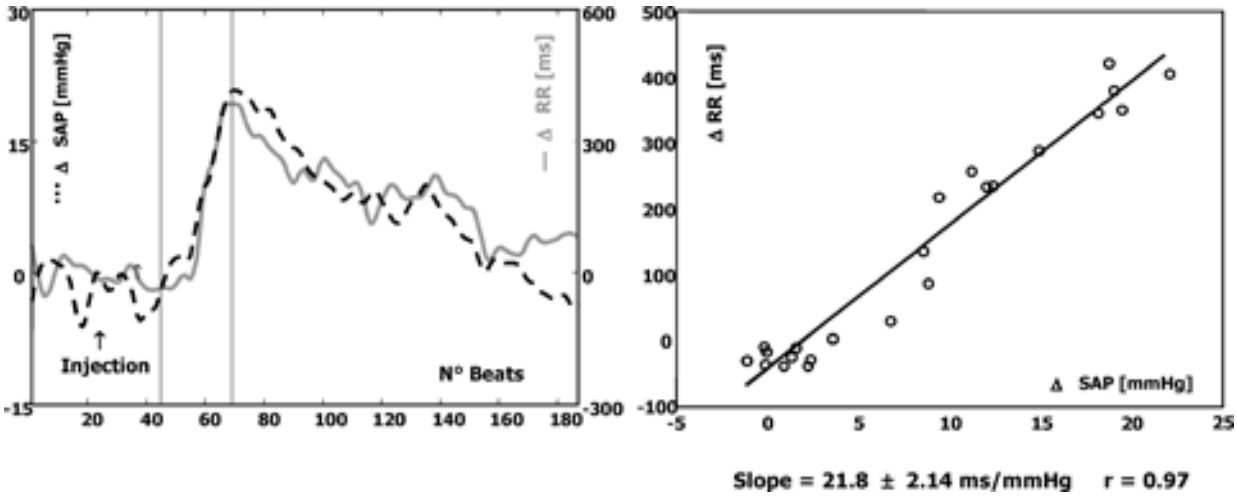


Figure 8 : Exemple de baroréflexe normal. A gauche, les variations, cycle à cycle, de la pression artérielle (ligne pointillée) et de l'intervalle RR (ligne pleine). La flèche représente l'injection de phényléphrine. A droite, le graphe reportant les valeurs successives des variations de RR en fonction des variations de pression artérielle systolique (SAP). La droite ainsi formée a une pente de 21.8 ms/mmHg, qui quantifie la sensibilité du baroréflexe. D'après La Rovere (123).

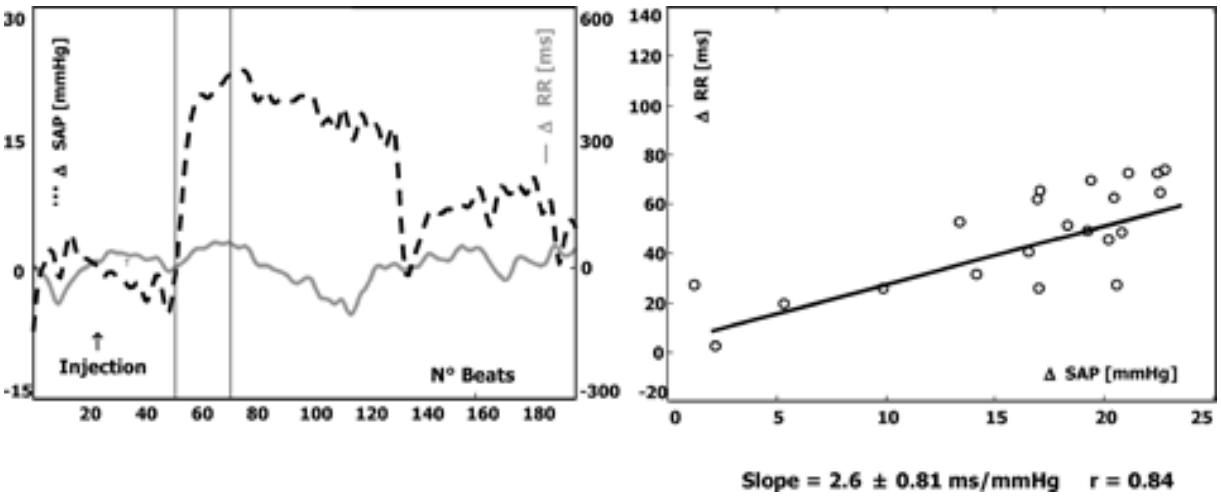


Figure 9 : exemple de baroréflexe pathologique. L'injection de phényléphrine induit bien une augmentation de pression artérielle mais qui n'est pas suivie d'une augmentation significative de l'intervalle RR. La pente de la droite est faible (< 3 ms/mmHg), traduisant l'altération du baroréflexe. D'après La Rovere (123).

Alors que l'injection de vasoconstricteurs explore principalement la composante vagale du baroréflexe, l'accélération de la fréquence cardiaque secondaire à la baisse de pression artérielle induite par les vasodilatateurs est médiée, au moins en partie, par des mécanismes sympathiques. C'est pourquoi l'administration de vasodilatateurs, comme la nitroglycérine, a été utilisée afin d'explorer la contribution sympathique au contrôle du

rythme cardiaque. Cependant, la sensibilité du baroréflexe ainsi calculée est inférieure à celle obtenue avec les vasoconstricteurs, suggérant que les deux réponses (à la baisse versus à l'augmentation de PA) ne sont pas symétriques (175), même si un effet direct des dérivés nitrés sur la fréquence cardiaque ne peut être exclu (155).

Le manque de spécificité relative au baroréflexe est la critique majeure faite aux méthodes pharmacologiques. En effet, les agents pharmacologiques utilisés ne sont pas dénués d'effet sur d'autres structures impliquées dans le contrôle du rythme cardiaque (nœud sinusal, centres nerveux bulbaires, récepteurs cardio-pulmonaires).

2.1.2.2.2 Manœuvre de Valsalva

La manœuvre de Valsalva consiste en une expiration forcée à glotte fermée, ou contre un obstacle. ECG et pression artérielle cycle à cycle sont enregistrés durant toute la durée de la manœuvre. Brièvement, en termes de pression artérielle et fréquence cardiaque, cette manœuvre se décompose en quatre phases. Sa phase IV, caractérisée par une augmentation de la pression artérielle (avec un classique « overshoot ») et une bradycardie par activation des barorécepteurs sino-aortiques, est la plus utilisée pour quantifier la sensibilité du baroréflexe (165). Plusieurs études ont comparé manœuvre de Valsalva et injection de phényléphrine pour la détermination de la sensibilité du baroréflexe et ont retrouvé des corrélations très variables, allant de 27 à 91%. Raczack *et al*. ont en particulier souligné la difficulté d'obtenir des sensibilités du baroréflexe fiables chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique (187).

2.1.2.2.3 La chambre cervicale

Ce caisson permet d'appliquer au choix une pression graduellement croissante, positive ou négative, sur la région cervicale, activant ou désactivant spécifiquement les barorécepteurs carotidiens. L'application d'une pression positive permet ainsi de mimer

une baisse de pression artérielle et induit une inhibition vagale couplée à une stimulation sympathique, aboutissant à une augmentation de pression artérielle et de fréquence cardiaque. L'inverse se produit lors de l'application d'une pression négative. Un graphe est alors construit, représentant les variations de l'intervalle RR en fonction de la pression appliquée, et la pente de la droite ainsi formée donne la sensibilité du baroréflexe carotidien. Cette méthode est cependant loin d'être appliquée en routine.

2.1.2.2.4 Méthode séquentielle

A la différence des méthodes ci-dessus, qui étudiaient la réponse cardiaque à une stimulation donnée, donc à un changement de pression induit, la méthode séquentielle s'intéresse aux fluctuations spontanées de la pression artérielle et, secondairement, de la fréquence cardiaque. Proposée par Parati *et al.*, cette méthode repose sur la détection de séquences d'au moins trois battements cardiaques au cours desquelles une augmentation (ou une baisse) de pression artérielle est suivie d'un allongement (ou d'un raccourcissement) de l'intervalle RR (166). Les valeurs seuils pour les variations de pression artérielle et intervalle RR sont respectivement de 1 mmHg et 6 msec. Chaque séquence permet de produire une droite dont la pente est calculée, et la valeur moyenne des pentes ainsi déterminées fournit la sensibilité du baroréflexe. Le fait que ces séquences sont bien liées au baroréflexe a été démontré par leur quasi-disparition après dénervation sino-aortique chez le chat (48). Un des avantages de cette méthode est qu'elle évalue séparément les séquences de baisse et d'augmentation de la PA, rendant compte de l'asymétrie bien connue de la réponse baroréflexe.

2.1.2.2.5 Méthodes spectrales

Ces méthodes reposent sur le concept que chaque oscillation de pression sera suivie, via le baroréflexe, d'une oscillation de la fréquence cardiaque à la même fréquence. Deux bandes spectrales sont en général considérées, les basses fréquences

(0.04 – 0.15 Hz) et les hautes fréquences (0.15 – 0.4 Hz). Il existe principalement deux méthodes spectrales de calcul de la sensibilité du baroréflexe, mais toutes deux nécessitent de calculer la cohérence entre les deux signaux, et seules les périodes avec une cohérence > 0,5 peuvent être retenues pour le calcul.

La première méthode calcule deux indices de sensibilité du baroréflexe, α-LF et α-HF, qui sont les racines carrées du rapport entre les puissances spectrales de l'intervalle RR et de la pression artérielle, dans les basses et hautes fréquences respectivement (163).

La seconde méthode considère la sensibilité du baroréflexe comme la valeur moyenne du gain de la fonction de transfert entre pression artérielle et intervalle RR dans une bande spectrale donnée (généralement 0,07-0,14 Hz) (192).

La restriction liée au critère de cohérence entre les deux signaux a fait l'objet de controverses, d'autant que cette cohérence tend à diminuer avec le gain du baroréflexe, rendant le calcul de la sensibilité problématique lors de certaines pathologies associées à une altération sévère du baroréflexe. Récemment, de nouvelles méthodes de calcul ont été proposées afin de passer outre à l'écueil de la cohérence. Ainsi, pour certains auteurs, la valeur moyenne de la fonction de transfert sur l'ensemble de la bande des basses fréquences (quelle que soit la cohérence entre les deux spectres), représenterait un bon compromis entre mesurabilité et fiabilité (179). Cette méthode s'est révélée applicable et fiable au cours de l'insuffisance cardiaque (180). Un exemple en est présenté sur la figure 10 ci-dessous.

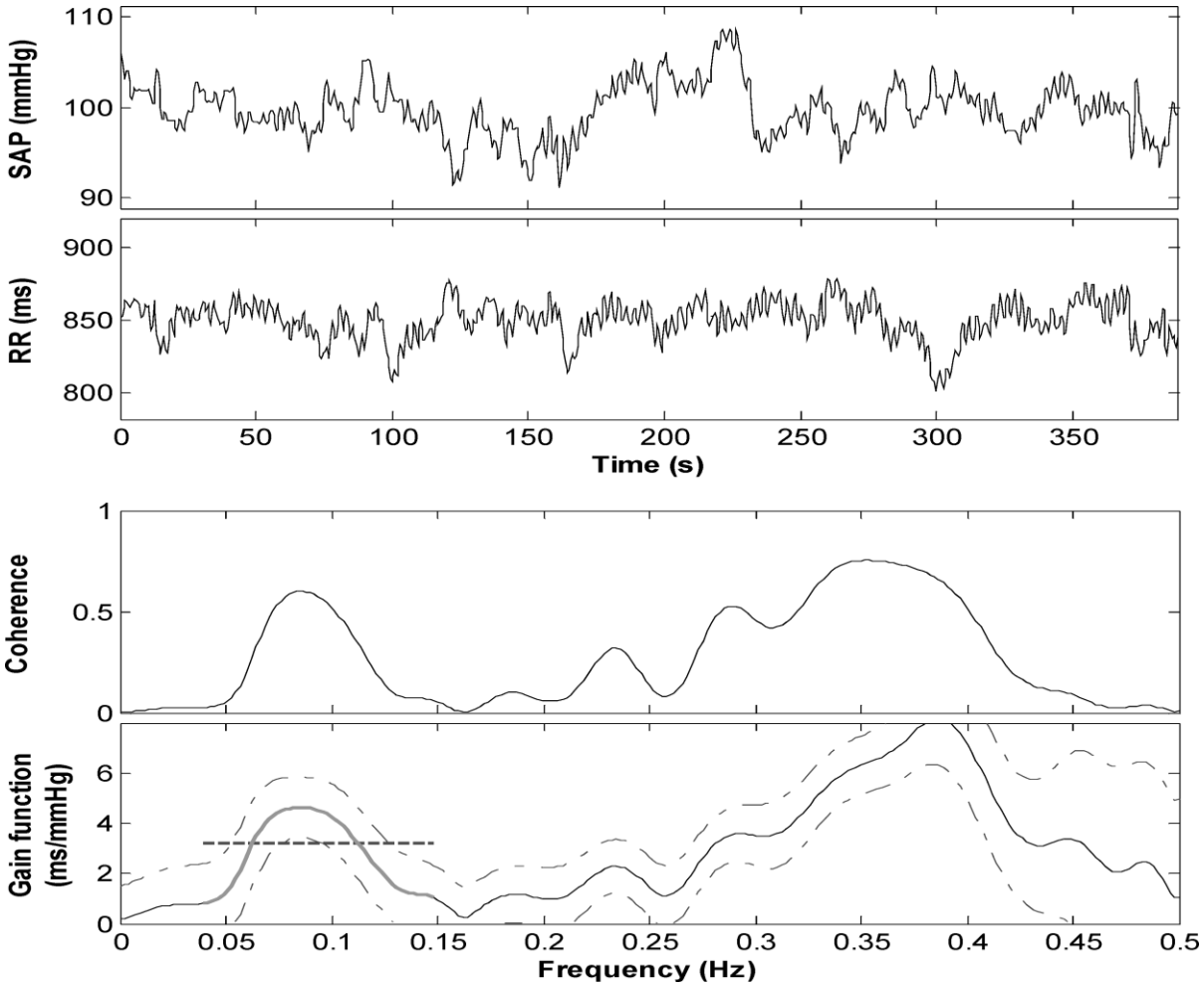


Figure 10 : exemple représentatif de calcul de la sensibilité du baroréflexe selon la méthode de la fonction de transfert modifiée, chez un patient après infarctus du myocarde (d'après La Rovere, (123)). De haut en bas : SAP : pression artérielle systolique ; RR : intervalles RR ; Coherence : fonction de cohérence entre pression artérielle et intervalles RR ; Gain function : module de la fonction de transfert entre pression artérielle et intervalles RR (lignes pleines) avec son intervalle de confiance à 95% (lignes pointillées). La valeur moyenne du gain sur la bande de fréquence (0,04 – 0,15 Hz) quantifie la sensibilité du baroréflexe (ligne pointillée horizontale).

Les méthodes spectrales ont été comparées aux méthodes pharmacologiques, notamment au cours de l'insuffisance cardiaque (34) ou après infarctus du myocarde (135). Bien qu'assez corrélées, ces deux approches peuvent fournir des résultats sensiblement différents, probablement parce qu'elles explorent des mécanismes différents de fonctionnement du baroréflexe. En effet, les techniques spectrales évaluent plutôt la réponse à de faibles oscillations de la pression artérielle autour de sa valeur d'équilibre, là

où l'injection de phényléphrine explore davantage la capacité du système cardio-vasculaire à réagir à de fortes variations (toujours dans le sens d'une augmentation) de pression.

La limitation majeure des méthodes spectrales est probablement qu'elles sont difficilement applicables chez les patients présentant une activité cardiaque ectopique importante, car elles nécessitent une stationnarité du signal sur une période suffisamment longue. Par ailleurs, la fiabilité de l'estimation de la sensibilité du baroréflexe par ces techniques peut être mise en cause lorsque le rapport bruit sur signal augmente, comme cela peut être le cas dans certaines pathologies associées à une baisse de la variabilité de la pression artérielle (insuffisance cardiaque par exemple).

Ces méthodes ont néanmoins été largement utilisées pour étudier le baroréflexe dans des domaines aussi variés que les études animales (130), l'anesthésie générale (35,36), l'hypertension artérielle (11), la cirrhose (150), ainsi par exemple que chez l'enfant (246) ou le sportif (43).

2.2 Variabilité respiratoire des signaux cardiovasculaires en ventilation spontanée

2.2.1 Variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque, ou plus exactement l'intervalle RR, varie périodiquement selon le cycle respiratoire. Cette arythmie, dénommée arythmie sinusale respiratoire (ASR), consiste en un raccourcissement puis un allongement de l'intervalle RR, à l'inspiration et à l'expiration respectivement. L'ASR répond à des déterminants centraux et périphériques à la fois, dont la part respective a été longuement exposée dans l'introduction et sur lesquels nous ne reviendrons donc pas. Il faut néanmoins retenir que la dépression inspiratoire intra-thoracique joue probablement un rôle majeur dans la genèse de l'ASR. Cette arythmie se caractérise par son amplitude, souvent définie par l'écart entre les intervalles RR minimum et maximum au cours du même cycle, mais aussi par sa phase, autrement dit par la latence entre le début des phases inspiratoire ou expiratoire et les modifications observées de l'intervalle RR.

L'amplitude de l'ASR a depuis longtemps été proposée pour quantifier l'activité parasympathique (vagale) à destinée cardiaque, avec l'idée sous-jacente que de nombreuses pathologies cardiaques étaient associées à une altération du contrôle vagal cardiaque (53) et que la stimulation vagale exerçait un effet protecteur vis-à-vis de l'ischémie myocardique expérimentale (158). Dans une série d'expériences chez des chiens anesthésiés, Katona *et al.* ont démontré l'excellente corrélation entre contrôle vagal cardiaque et amplitude de l'ASR. Appliquant la même méthodologie, Fouad *et al.* ont ensuite confirmé ces résultats chez l'homme respirant spontanément (69). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé une proportionnalité aussi nette entre amplitude de l'ASR et contrôle vagal cardiaque (117). Plusieurs études se sont alors attachées à caractériser plus précisément l'influence des paramètres respiratoires (volume courant, fréquence respiratoire) sur l'ASR. Chez l'humain, Hirsch *et al.* (90) puis Eckberg (54) et

Laude (129) ont ainsi montré que l'amplitude de l'ASR augmentait lorsque la fréquence respiratoire diminuait et, quoique de façon moindre, lorsque le volume courant augmentait. Le rapport entre temps inspiratoire et temps expiratoire peut aussi influer sur l'amplitude de l'ASR (213). L'ensemble de ces résultats tend à montrer l'importance du contrôle des paramètres respiratoires lors de l'évaluation de l'ASR, à fortiori lorsqu'il s'agit de comparaisons entre groupes de patients.

Les paramètres ventilatoires jouent non seulement sur l'amplitude, mais aussi sur la phase de l'ASR. Dans l'étude d'Eckberg précédemment citée (54) par exemple, on assistait à un déplacement du début de la phase de cardioaccélération, du début de l'inspiration vers la phase télé-expiratoire au fur et à mesure que la fréquence respiratoire diminuait. En revanche, la cardiodécélération survenait en début d'expiration quelle que soit la fréquence respiratoire. Une autre étude a confirmé ces résultats concernant la cardio-accélération mais retrouvé également un déplacement de la cardio-décélération du début de l'expiration vers la période télé-inspiratoire, la fréquence respiratoire diminuant (228) (figure 11). D'autres paramètres, comme la posture corporelle (assis versus debout) peuvent également influer sur la phase de l'ASR (119).

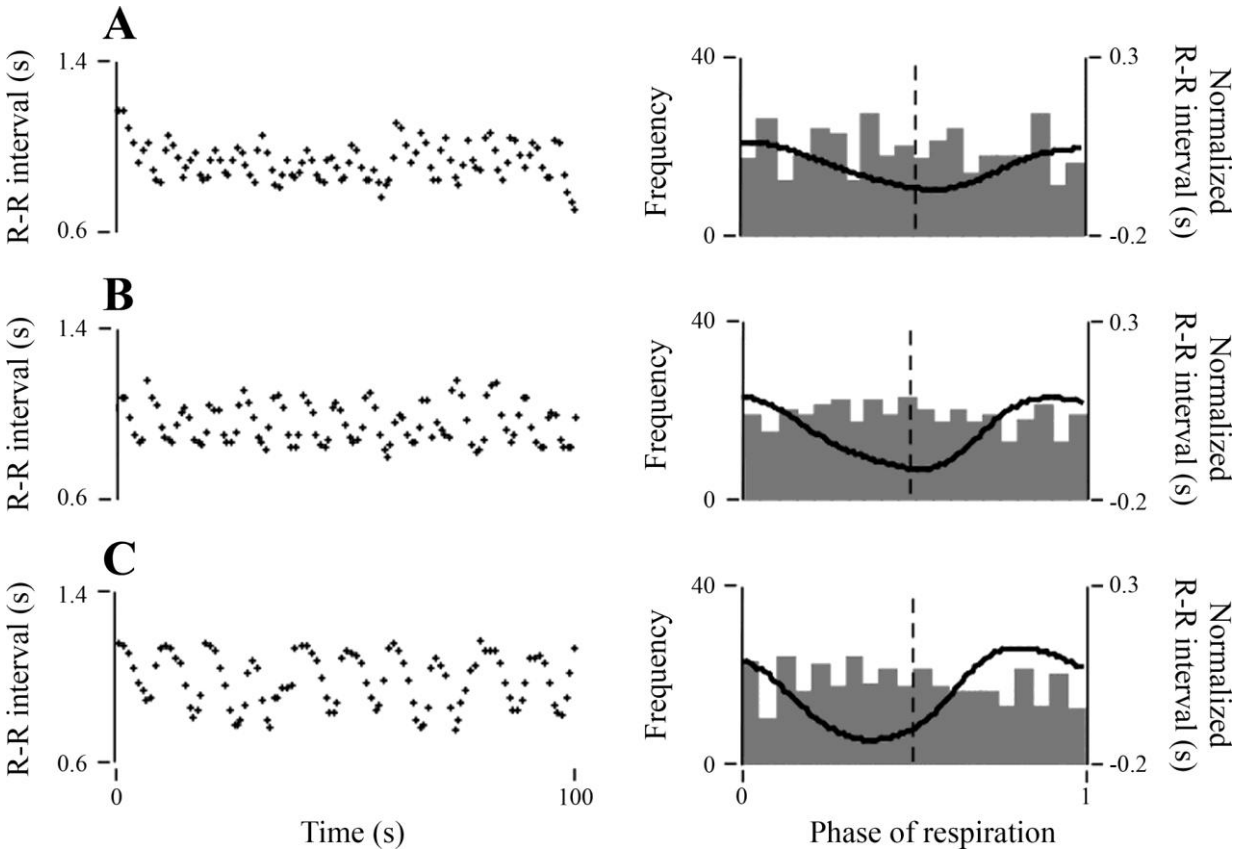


Figure 11 : Résultats représentatifs d'un sujet, montrant à gauche les séries temporelles d'intervalles RR, et à droite la caractérisation de la phase de l'ASR (ligne noire) ainsi que la distribution sous forme d'histogrammes des intervalles RR correspondants, et ceci à une fréquence respiratoire imposée de 12 (A), 9 (B) et 6 (C) cycles/minute en ventilation spontanée. La phase à 0 marque le début de l'inspiration alors que le début de l'expiration est figuré par la ligne noire verticale en pointillé. L'ASR apparait clairement à chacune des fréquences respiratoires (amplitude des variations de la ligne noire) mais son amplitude croit pour atteindre un maximum à la fréquence respiratoire la plus basse (6 cycles/minute). On observe bien le déplacement du début de la cardio-décélération (nadir de la courbe) du début de la phase expiratoire vers la télé-inspiration lorsque la fréquence respiratoire diminue. De même, le début de la cardio-accélération se déplace du début de la phase inspiratoire vers la période télé-expiratoire lorsque la fréquence respiratoire diminue. D'après Tzeng et al. (228).

2.2.2 Variabilité respiratoire de la pression artérielle

Il est admis depuis longtemps que la pression artérielle diminue lors de l'inspiration (51) du fait d'une baisse du volume d'éjection systolique du ventricule gauche (85). Celle-ci est directement liée à l'augmentation du volume télédiastolique ventriculaire droit qui

fait suite à l'augmentation du retour veineux consécutive à la dépression intrathoracique. Pour les défenseurs du rôle du baroréflexe dans la genèse de l'ASR, celui-ci permettrait, à travers l'augmentation de la fréquence cardiaque à l'inspiration, de contrecarrer l'effet de la baisse du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche, et donc d'atténuer les fluctuations de pression artérielle en résultant (222). Mais cette hypothèse impliquerait que la disparition de l'ASR s'accompagne d'une plus forte variabilité respiratoire de la pression artérielle. Hors, une étude réalisée chez l'homme par Taylor et Eckberg n'a pas confirmé cette hypothèse. En supprimant l'ASR par une stimulation électrique auriculaire au-dessus de la fréquence cardiaque de base de volontaires sains, ces auteurs ont en effet montré qu'en position couchée, la variabilité respiratoire de la pression artérielle était diminuée, et qu'en s'intéressant à la phase entre les deux signaux, les fluctuations de la fréquence cardiaque semblaient précéder celles de la pression artérielle (218). En position inclinée à 40°, au contraire, les fluctuations de pression précédaient celles de la fréquence cardiaque, avec une augmentation de la variabilité respiratoire de pression artérielle. La conclusion des auteurs était que l'ASR ne pouvait être médiée par le baroréflexe que lorsque les effets mécaniques de la ventilation sur la pression artérielle étaient plus marqués qu'en position couchée. Dans le cas contraire, l'ASR était donc directement due à des oscillations des efférences vagales qui contribuaient également aux variations de la pression artérielle. A l'appui de cette hypothèse, une autre étude chez l'homme a montré que l'injection d'atropine, réalisant un blocage parasympathique, abolissait l'ASR et réduisait la variabilité respiratoire de pression artérielle en position couchée, mais pas debout (219).

De la même façon que l'on associe souvent amplitude de l'ASR et contrôle vagal cardiaque, la variabilité respiratoire de la pression artérielle a été proposée comme index de l'activité sympathique à destinée cardiaque, notamment au cours de la ventilation mécanique, comme nous le verrons plus loin (125). En effet, les décharges du système nerveux sympathique à destinée vasculaire fluctuent en fonction de la respiration, sans

que les mécanismes en soient univoques. Là encore, le baroréflexe pourrait être impliqué en induisant, face aux variations respiratoires de la pression artérielle, des fluctuations inverses des décharges sympathiques vasculaires (55) ; les récepteurs cardio-pulmonaires à l'étirement pourraient également provoquer, en réponse aux variations respiratoires du retour veineux, des oscillations respiratoires sympathiques (83). Quels qu'en soient les mécanismes, ces variations respiratoires du tonus vasculaire sympathique devraient atténuer les variations respiratoires de pression artérielle. Aucune étude n'a encore formellement démontré cette hypothèse, et il a par ailleurs été montré que des mécanismes non réflexes pouvaient générer des fluctuations respiratoires des décharges sympathiques. Ainsi, le volume pulmonaire à travers des afférences respiratoires (200), ou les neurones moteurs inspiratoires (201) sont capables d'une modulation de l'activité sympathique. Pour certains auteurs, la respiration pourrait donc influer sur les décharges sympathiques vasculaires indépendamment du baroréflexe, et ainsi contribuer directement aux variations respiratoires de pression artérielle.

2.3 Effets de la ventilation mécanique sur la variabilité respiratoire des signaux cardiovasculaires et le baroréflexe

2.3.1 Principes de la ventilation mécanique

La ventilation mécanique s'est développée en réanimation à partir des années 1950 essentiellement, son but étant de suppléer à la défaillance respiratoire de patients dont le pronostic vital était engagé. Cette défaillance respiratoire était alors le plus souvent d'origine neuromusculaire, et les épidémies de poliomyélite ont été le principal motif de recours à la ventilation mécanique (52).

Les ventilateurs utilisés alors étaient de type « poumon d'acier ». Ce respirateur développé par Drinker à Harvard en 1928 reposait sur le principe d'une ventilation à pression négative. Il s'agissait en bref d'un cylindre métallique dans lequel le corps du patient (ou sa partie thoraco-abdominale selon les versions) reposait, la tête et le cou émergeant à son extrémité (figures 12 et 13, ci-dessous). Une pompe électrique ainsi qu'un système de valves permettait de générer alternativement une pression négative puis positive à l'intérieur du cylindre. Plusieurs modes ventilatoires étaient possibles, mais schématiquement l'exposition de la surface thoracique à une pression subatmosphérique générait l'inspiration, alors qu'une expiration passive survenait lorsque la pression redevenait atmosphérique (38).



Figure 12: photographie d'un patient ventilé à l'aide d'un "poumon d'acier" (1960)



Figure 13: unité de ventilation artificielle par "poumons d'acier" lors d'une épidémie de poliomyélite (Californie, 1953).

Ces poumons d'acier sont capables de maintenir des gaz du sang normaux y compris chez les patients ayant une ventilation spontanée faible ou inexistante (204). Outre la lourdeur de l'équipement et son encombrement, les principaux inconvénients de ce type de ventilation sont les risques de collapsus des voies aériennes supérieures (liés à la dépression) ainsi que de dysfonction du sphincter inférieur de l'œsophage. La technique

est donc relativement contre-indiquée en cas de syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ainsi qu'en cas de troubles de conscience, du fait du risque d'inhalation (38).

En revanche, la ventilation à pression négative présente l'avantage d'être beaucoup plus physiologique que la ventilation en pression positive. Elle préserve en particulier la toux, la déglutition, la parole. Le régime de pression intra-thoracique à l'inspiration est similaire à la respiration spontanée, et préserve donc le débit cardiaque mieux que la ventilation en pression positive (133).

Alors que la lourdeur de l'équipement était un facteur limitant le développement de la ventilation en pression négative, les progrès techniques réalisés pendant la seconde guerre mondiale, nés de la nécessité d'administrer de l'oxygène aux pilotes à haute altitude, ont rapidement conduit dans les années 1950 à l'apparition de ventilateurs en pression positive. Bien que la ventilation en pression positive soit dite invasive, requérant la mise en place d'une canule endotrachéale (sonde d'intubation ou canule de trachéotomie), celle-ci a rapidement supplanté la ventilation en pression négative après ses premières utilisations au Danemark en 1954, toujours dans le cadre d'une épidémie de poliomyélite. Ses principaux avantages étaient sans doute le moindre encombrement et surtout la protection des voies aériennes, inexistante avec le poumon d'acier. Schématiquement, les ventilateurs en pression positive délivraient un volume courant en appliquant à travers cette canule endotrachéale une pression positive permettant un débit gazeux jusqu'aux voies aériennes distales. Le volume courant délivré, la pression positive était relâchée, et la force de rétraction élastique thoraco-pulmonaire assurait une expiration passive.

La ventilation en pression positive est devenue au fil du temps le « gold standard » de la ventilation mécanique, même si de rares équipes recourent encore à la ventilation en pression négative, notamment au cours des décompensations de broncho-pneumopathies chroniques obstructives, comme en témoigne de récentes publications (39).

De nombreux progrès ont été faits au niveau des respirateurs, et il existe actuellement de multiples modes de ventilation en pression positive, associés à des régimes de pression sensiblement différents. L'objet de ce travail étant d'évaluer le retentissement de la pression inspiratoire positive sur la variabilité des signaux cardio-vasculaires, par opposition à la pression négative qui règne à l'intérieur du thorax lors de la respiration spontanée, nous ne nous sommes intéressés qu'à la ventilation en mode volume-contrôlé. Il s'agit du mode le moins sophistiqué, le respirateur délivrant à une fréquence fixe un volume courant fixe avec un rapport entre temps inspiratoire et expiratoire également fixé par l'utilisateur. Au cours de la ventilation en volume contrôlé, la pression dans les voies aériennes est bien positive (ou nulle) tout au long du cycle respiratoire (figure 14, ci-dessous). De même, la pression pleurale, telle qu'elle peut être estimée par la pression œsophagienne, ainsi que la pression transpulmonaire (Pvoies aériennes – P pleurale) sont positives à l'inspiration (197), alors que la pression pleurale est négative lors de la respiration physiologique.

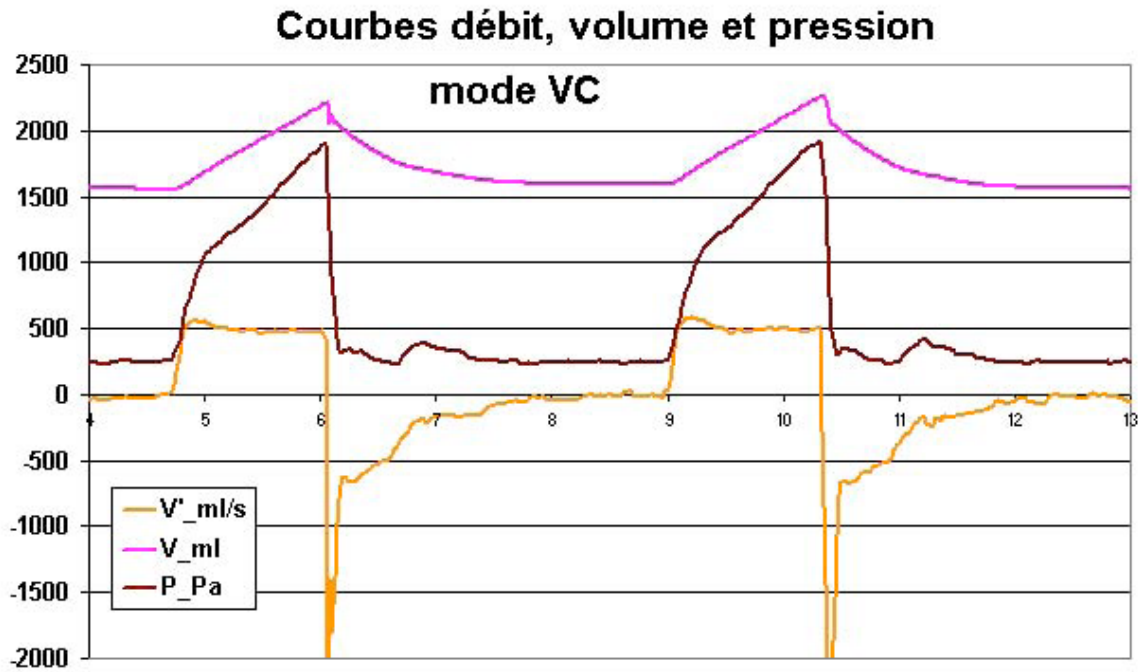


Figure 14 : Exemple de courbes de haut en bas : volume, pression et débit en fonction du temps chez un patient sous ventilation mécanique en volume contrôlé.

2.3.2 Effet de la ventilation mécanique sur la variabilité respiratoire de la pression artérielle

Alors qu'au cours de la respiration physiologique, la pression artérielle baisse à l'inspiration du fait de l'augmentation de la précharge ventriculaire droite et de l'interdépendance ventricule gauche/ventricule droit, l'inverse est observé sous ventilation mécanique en pression positive (98) avec une augmentation de la précharge ventriculaire gauche. En dehors de cette inversion de la variabilité respiratoire de la pression artérielle par rapport à la respiration spontanée, la ventilation mécanique induit également des variations cycliques du volume d'éjection ventriculaire gauche. En effet, celui-ci est plus faible à l'expiration qu'à l'inspiration (153), ceci étant la conséquence de la baisse inspiratoire du volume d'éjection du ventricule droit (98), avec un décalage dû au temps de transit sanguin à travers la circulation pulmonaire. La diminution du volume d'éjection ventriculaire droit est elle-même liée principalement à la baisse du retour veineux systémique secondaire à l'augmentation de la pression pleurale à l'inspiration. Mais la ventilation mécanique n'entraine de modification importante du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche que si les deux ventricules ont une réserve de précharge (148), ce qui explique que les variations respiratoires de pression artérielles aient été proposées comme marqueurs d'hypovolémie (173) et de réponse au remplissage vasculaire (217). En pratique clinique, il a récemment été proposé que la variabilité respiratoire du volume d'éjection ventriculaire gauche soit évaluée par l'analyse du signal de pression artérielle pulsée (pression systolique - diastolique). Pour quantifier les variations respiratoires de la pression pulsée, l'équipe de Bicêtre notamment a proposé un indice (ΔPP) qui est calculé selon la formule suivante : $\Delta PP\ (\%) = 100 \times (PPmax - PPmin) / [(PPmax + PPmin) / 2]$, où PPmax et PPmin sont respectivement les valeurs maximale et minimale de la pression artérielle pulsée au cours d'un cycle respiratoire (figure 15 ci-dessous). Chez 40 patients septiques hypotendus et/ou traités par amines vasoactives,

cette équipe a établi un lien entre l'amplitude des variations respiratoires de la pression artérielle pulsée et l'importance de l'augmentation du débit cardiaque secondaire à une expansion volémique standardisée (500 mL d'hydroxyéthylamidon en 30 minutes) (148). En effet, la valeur basale de ΔPP était étroitement corrélée avec le pourcentage d'augmentation du débit cardiaque en réponse à l'expansion volémique : plus élevé était ΔPP avant expansion volémique, plus marquée était l'augmentation du débit cardiaque en réponse au remplissage vasculaire. Dans cette étude, une valeur seuil de 13% pour ΔPP permettait de discriminer les patients répondeurs (définis par une augmentation d'au moins 15% du débit cardiaque) des non-répondeurs à l'expansion volémique avec une sensibilité et une spécificité de 94 et 96%. Ainsi, on peut considérer en général que si ΔPP est bas (< 13%) un bénéfice hémodynamique à l'expansion volémique est très peu probable et l'utilisation d'agents inotropes et/ou vasoconstricteurs doit être proposée pour améliorer l'état hémodynamique. A l'inverse, si ΔPP est élevé (> 13%) une augmentation significative de l'index cardiaque après expansion volémique est hautement probable. La même équipe a également démontré que ΔPP avant application d'une PEEP de 10 cm H2O était étroitement corrélé avec le pourcentage de diminution du débit cardiaque secondaire à l'application de la PEEP: plus ΔPP était élevé à l'état basal, plus marquée était la réduction du débit cardiaque sous PEEP (147).

Depuis, la mesure des variations respiratoires de la pression pulsée a été validée par d'autres équipes dans des populations de patients variées, en anesthésie comme en réanimation (144). De plus, cette notion de variations respiratoires appliquée au monitorage hémodynamique a été étendue au volume d'éjection ventriculaire gauche (210), à la pléthysmographie de l'oxymétrie de pouls (184) ou à la vélocité sanguine mesurée par doppler au niveau de l'artère brachiale (23) ou de l'aorte (64).

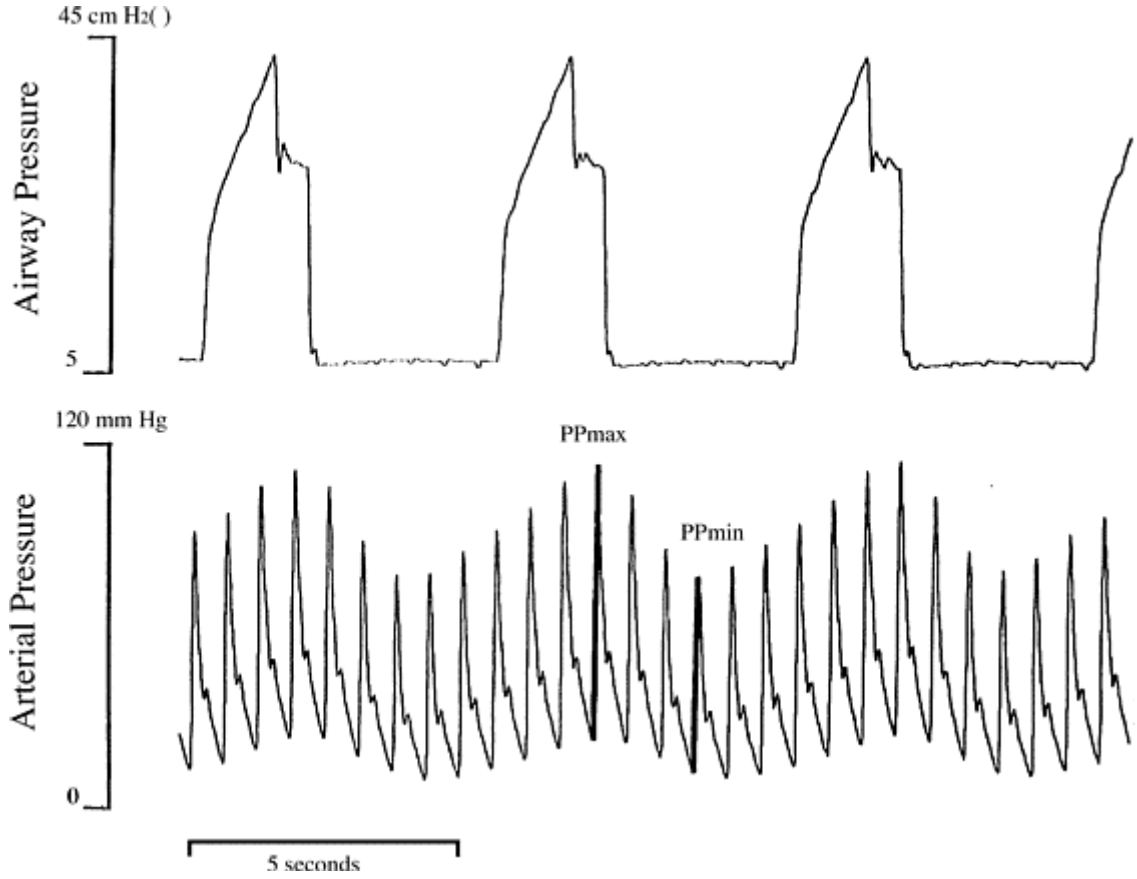


Figure 15 : Variations respiratoires de la pression dans les voies aériennes (airway pressure) et de la pression artérielle (arterial pressure). La pression artérielle pulsée (PP = pression systolique - pression diastolique) est maximale (PPmax) à la fin de l'insufflation mécanique et minimale (PPmin) 3 battements cardiaques plus tard (au cours de la phase expiratoire). Les variations respiratoires de PP (ΔPP) sont calculées comme étant égales à la différence entre PPmax et PPmin, divisée par la moyenne des 2 valeurs, et exprimées sous la forme d'un pourcentage.

2.3.3 Effet de la ventilation mécanique en pression positive sur le baroréflexe

L'influence de la ventilation en pression positive sur la sensibilité du baroréflexe a fait l'objet d'évaluations essentiellement chroniques et surtout au cours des syndromes d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). En effet, le SAOS est associé à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire importantes. Cette pathologie fréquente qui touche jusqu'à

5% de la population d'âge moyen (101) est un facteur de risque indépendant de coronaropathie, insuffisance cardiaque et accidents vasculaires cérébraux (202), et favorise également les troubles du rythme cardiaque (145). Les complications cardiovasculaires du SAOS sont multifactorielles et impliquent notamment une hyperactivité du système nerveux sympathique, l'activation de cytokines pro-inflammatoires, une dysfonction endothéliale et une dysrégulation métabolique. Les épisodes répétés d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'hypoxémie transitoire qui en résultent sont responsables de l'hyperactivité sympathique, qui est améliorée par la CPAP (continuous positive airway pressure) (89). Le SAOS est associé à une réduction de la sensibilité du baroréflexe (168) qui peut être rétablie après traitement par CPAP. Ainsi, chez 102 patients atteints de SAOS d'intensité modérée à sévère, 4 semaines de CPAP ont permis d'observer une réduction de l'excrétion urinaire des catécholamines et de la pression artérielle moyenne, ainsi qu'une augmentation significative de la sensibilité du baroréflexe (116). L'amélioration de la sensibilité du baroréflexe induite par la ventilation en pression positive a été confirmée par d'autres études, qu'il y ait (195) ou pas (20) une insuffisance cardiaque associée au SAOS. Chez les patients ronfleurs, même sans SAOS, une altération précoce du baroréflexe a été démontrée, elle aussi réversible sous CPAP (75). Cette amélioration de l'efficience du système nerveux autonome induite par la CPAP pourrait en partie expliquer son effet bénéfique sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Une large étude, incluant 450 patients présentant un SAOS, a en effet démontré une réduction significative, de près de 64%, du risque cardiovasculaire après traitement par CPAP, et ceci indépendamment des comorbidités préexistantes (26).

L'effet de la ventilation en pression positive sur le baroréflexe a été également exploré chez le sujet sain. Par exemple, chez 55 volontaires sains en ventilation spontanée, Fietze *et al.* ont observé une augmentation de l'index α en hautes fréquences après application aigue d'une pression positive de 5 mbar (environ 5 cm H2O), pour des fréquences respiratoires de 12 et 15 cycles/minute (67). Dans une autre étude portant sur

11 sujets sains, une augmentation de l'index α-HF a été également observée au cours d'une ventilation spontanée associant cette fois pression télé-expiratoire positive et aide inspiratoire (74). Ces deux études reposaient sur une analyse spectrale du baroréflexe. A l'inverse, Valipour *et al.*, utilisant la méthode séquentielle, ont retrouvé une diminution de la sensibilité du baroréflexe chez des sujets sains en ventilation spontanée pour des pressions positives télé-expiratoires supérieures à 10 cm H2O, par comparaison à des pressions plus basses (0, 3 ou 5 cm H2O) (231). Ces résultats discordants pourraient être expliqués par des approches méthodologiques et des niveaux de pression positive différents.

Contrastant avec l'abondante littérature médicale sur l'effet de la pression positive sur le système nerveux autonome chez le sujet sain ou au cours du SAOS, aucune étude à notre connaissance n'a exploré l'effet de la PEEP sur le baroréflexe chez le patient de réanimation sous ventilation mécanique.

2.3.4 Effet de la ventilation mécanique sur la différence de phase entre les signaux cardiovasculaires et la ventilation

Comme nous l'avons vu plus haut, l'ASR se caractérise par le raccourcissement de l'intervalle RR à l'inspiration (accélération de la fréquence cardiaque), et son allongement à l'expiration (ralentissement de la fréquence cardiaque) (figure 16 ci-dessous).

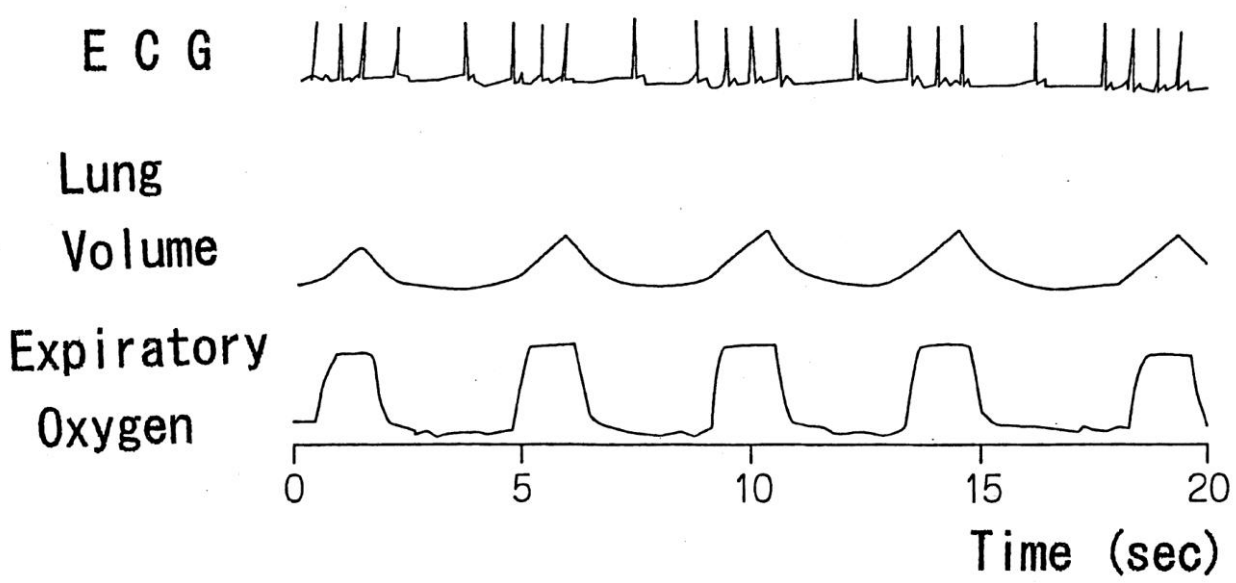


Figure 16 : exemple d'enregistrement polygraphique (électrocardiogramme, volume pulmonaire et pression partielle en oxygène dans les voies aériennes) chez un chien conscient, en ventilation spontanée. Cette figure illustre clairement l'ASR, à travers l'accélération de la fréquence cardiaque à l'inspiration, et son ralentissement à l'expiration. D'après Yasuma *et al.* (245).

Ceci implique, en théorie, une différence de phase entre signal ventilatoire et intervalle RR d'environ 180°, déphasage qui a effectivement été observé chez le sujet sain dans deux études (77,119). Néanmoins, une importante variabilité interindividuelle de la phase de l'ASR a été décrite (12). Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer ces variations interindividuelles, on sait en particulier que la phase de l'ASR peut changer selon la posture corporelle (debout *versus* couché), ces variations étant rapportées à des modifications posturales de la balance du système nerveux autonome (119) ou à des modifications subtiles des paramètres respiratoires (volume courant, fréquence, rapport entre temps inspiratoire et temps expiratoire) induites par les changements de position (77).

Si l'on s'en tient à la théorie selon laquelle l'ASR est liée principalement à la mise en jeu du baroréflexe, alors l'inversion du régime de pression dans les voies aériennes tel qu'il existe au cours de la ventilation mécanique en pression positive devrait conduire à une inversion de la phase de l'ASR. Une étude portant sur 15 rats anesthésiés a effectivement

démontré, lors de la ventilation en pression positive, une inversion de la phase de l'ASR en comparaison de la ventilation spontanée (227). Ces résultats n'étaient pas modifiés par la section des efférences vagales cardiaques, soulignant pour les auteurs la genèse essentiellement mécanique de l'ASR. Mais ces résultats n'ont pas été formellement confirmés chez l'homme, puisque aucune étude à notre connaissance n'a exploré l'effet de la ventilation en pression positive sur la phase de l'ASR chez le sujet sain. Pour des raisons méthodologiques évidentes, cette exploration est plus simple à réaliser chez le sujet anesthésié, en ventilation contrôlée. C'est pourquoi les deux seules études sur la phase de l'ASR au cours de la ventilation mécanique sont des études anesthésiques. Chez des patients sans comorbidité, anesthésiés pour chirurgie réglée et ventilés en pression positive, ces études ont retrouvé une inversion de la phase de l'ASR chez seulement 3 sur 10 (128) et 26 sur 28 (248) patients respectivement. Mais aucune de ces études n'enregistrait la phase de l'ASR de façon continue au cours du temps, et aucune n'enregistrait la pression artérielle continue en parallèle, empêchant toute évaluation du phénomène baroréflexe. Ces deux études employaient des méthodologies différentes afin de classer l'ASR en « physiologique » ou « inversée », or il a été montré que cette classification binaire dépendait étroitement de la méthode d'investigation de l'ASR (28). En effet, Carvalho et al. ont évalué l'ASR chez des porcs sous ventilation mécanique à l'aide de cinq techniques différentes et conclu à une médiocre concordance des résultats entre les méthodes, suggérant que l'absence de consensus quant à la phase de l'ASR sous ventilation mécanique était au moins en partie d'origine méthodologique. Utilisant ces cinq mêmes méthodes, cette fois chez 15 volontaires sains en ventilation spontanée avec fréquence respiratoire imposée, les auteurs ont observé d'importantes variations inter-sujets de la polarité de l'ASR, retrouvant même des ASR « inversées » aux basses fréquences respiratoires.

2.3.5 Effet de la ventilation mécanique sur l'amplitude de l'arythmie sinusale respiratoire

L'effet de la ventilation mécanique sur l'amplitude de la variabilité de la fréquence cardiaque, et notamment sur celle de l'ASR, a très peu été exploré chez les patients de réanimation. Une étude japonaise a utilisé un logiciel de monitorage continu de la variabilité de la fréquence cardiaque (MemCalc) chez 10 patients de réanimation, et observé que tous les paramètres mesurés (composantes LF, HF et rapport LF/HF) étaient significativement plus bas chez les patients en ventilation spontanée que chez ceux sous ventilation mécanique (106). Les auteurs suggéraient que la ventilation mécanique pourrait altérer la fonction du système nerveux autonome. Cependant l'étude n'était pas conçue spécifiquement pour explorer l'effet de la ventilation mécanique et des facteurs confondants limitaient l'interprétation des résultats, comme par exemple l'utilisation de drogues sédatives ou vasoactives, ainsi que nous le verrons plus loin.

Une autre étude sur l'effet de la ventilation en pression positive sur la variabilité de la fréquence cardiaque, mais chez le chien cette fois, a montré une augmentation du tonus sympathique et une diminution du tonus vagal au cours de la ventilation spontanée avec aide inspiratoire (assistance partielle) et pression télé-expiratoire positive de 10 cm H_2O, par rapport à la ventilation contrôlée standard (72). Mais la comparaison n'était pas faite avec la respiration physiologique, ce qui limite considérablement la portée de cette étude.

L'effet direct de la ventilation mécanique en mode contrôlé chez les patients de réanimation n'a donc jamais été clairement établi, essentiellement en raison d'obstacles méthodologiques. En effet, l'instauration de la ventilation mécanique chez ces patients est souvent associée à des modifications hémodynamiques majeures (181), qui sont d'ailleurs proposées pour guider le remplissage vasculaire (148), et à la nécessité d'administrer des drogues sédatives pour tolérer le ventilateur, tous facteurs rendant délicate l'interprétation de la variabilité de la fréquence cardiaque. Cependant, l'ensemble des

études ci-dessus suggèrent fortement que l'amplitude de l'ASR peut être modifiée par l'application d'une ventilation en pression positive ainsi que par le mode ventilatoire appliqué (ventilation totalement contrôlée *versus* partiellement assistée). Il a même été établi que la régularité du rythme respiratoire pouvait influer sur l'ASR. En effet, physiologiquement, la fréquence respiratoire est variable dans le temps chez le sujet sain (66) et suit un comportement de type chaotique. Au contraire, la ventilation mécanique en mode contrôlé est totalement monotone, sans aucune variabilité. La perte de complexité d'un système biologique étant souvent associée à sa dysfonction et à un pronostic péjoratif (82), certains auteurs ont suggéré que la restauration d'une variabilité respiratoire lors de la ventilation mécanique, au travers d'un mode de ventilation variable ou fractal, pourrait être bénéfique pour les patients. De fait, une étude a montré que l'utilisation d'une ventilation variable permettait d'améliorer certains paramètres respiratoires (PaO_2, $PaCO_2$, compliance pulmonaire) en postopératoire d'une chirurgie vasculaire aortique, type de chirurgie particulièrement à risque sur le plan respiratoire (18). Sur un modèle de lésion pulmonaire aigue induite chez des porcs par l'acide oléique, l'équipe de Mutch *et al*. a observé avec la ventilation fractale une amélioration des paramètres respiratoires (17) ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de l'ASR (157). Bien qu'il soit tentant de faire le lien entre amélioration de l'oxygénation sanguine et augmentation de l'amplitude de l'ASR, puisqu'il a été suggéré que l'ASR avait pour fonction physiologique d'améliorer les échanges gazeux par l'adéquation entre ventilation et perfusion (76,245), cette hypothèse reste très controversée (206,228) et aucun lien ne peut donc être formellement établi entre ces deux effets.

En dehors du contexte de la réanimation, il existe de nombreux travaux sur l'effet de la CPAP (ventilation spontanée avec simple pression positive télé-expiratoire) ou de la ventilation non-invasive (ventilation au masque, avec pression positive télé-expiratoire et aide inspiratoire) sur la variabilité de la fréquence cardiaque. Ainsi chez le volontaire sain, l'application de niveaux croissants de pression positive télé-expiratoire est associée à une

réduction de la puissance spectrale de la variabilité cardiaque, et ceci dans toutes les bandes de fréquence lorsqu'on utilise des unités absolues (231). En revanche, en unités normalisées, une diminution de la composante HF et une augmentation du ratio LF/HF sont observées (231). En clinique, les études se sont majoritairement focalisées sur deux pathologies associées à une dysfonction du système nerveux autonome, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Au cours de la BPCO à l'état stable, une réduction du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal ont été décrites par comparaison à des sujets sains appariés sur l'âge, ces anomalies étant significativement améliorées par la ventilation non invasive de façon aigue (21). De même en situation chronique, une augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque a été démontrée après 3 mois de ventilation non-invasive nocturne chez des patients présentant une BPCO sévère mais stable, par rapport aux mêmes patients ne bénéficiant pas de ventilation nocturne (205). Enfin, lors des décompensations aigues de BPCO, où l'on observe plutôt une activation sympathique et une inhibition vagale, une étude chez 23 patients a montré que la ventilation non-invasive permettait d'augmenter la composante HF de la variabilité cardiaque, parallèlement à une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et à une amélioration de la saturation sanguine en oxygène. Cet effet bénéfique se poursuivait même après le retrait de la ventilation non-invasive (209).

Le SAOS est associé à d'importantes altérations du système nerveux autonome : augmentation du tonus sympathique, de la fréquence cardiaque de base et baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque (170). Les altérations de variabilité cardiaque ont même été proposées comme outil de diagnostic et d'évaluation de la sévérité des SAOS, à l'aide notamment de la technique des ondelettes (40,146). Puisque la CPAP, qui consiste en l'application d'un masque facial (nasal le plus souvent) permettant une ventilation spontanée avec pression positive télé-expiratoire, est un traitement de référence du SAOS, de nombreuses études ont évalué son effet sur la variabilité de la fréquence cardiaque et

documenté un effet bénéfique sur le système nerveux autonome. Gilman *et al*. ont ainsi observé une augmentation de la variabilité cardiaque en HF après 1 mois de CPAP chez 19 patients atteints de SAOS avec insuffisance cardiaque associée (79). De même, Khoo *et al*. retrouvent une amélioration du contrôle vagal de la fréquence cardiaque après 3 mois de CPAP chez 13 patients avec SAOS modéré à sévère (112). L'hypertonie sympathique, incriminée dans la morbi-mortalité cardiovasculaire associée au SAOS, est également réduite après 3 mois de traitement par CPAP (193).

Si l'effet de la ventilation mécanique sur la variabilité de la fréquence cardiaque en réanimation est peu connu, il est probable que les modifications de cette variabilité lors du sevrage ventilatoire, et notamment lors des épreuves de ventilation spontanée sur tube, soient prédictives du succès de l'extubation. Le sevrage ventilatoire des patients sous ventilation mécanique représente parfois un véritable challenge pour les cliniciens ; souvent, l'extubation de ces patients s'effectue après des épreuves de ventilation spontanée sur tube, d'une durée de 30 à 60 minutes, au cours desquelles les patients restent intubés mais sont débranchés du ventilateur (63). Si les patients ne manifestent aucun signe de détresse respiratoire (dyspnée, polypnée, tachycardie, désaturation), alors le test est jugé positif et l'extubation réalisée. Mais ce test n'est malheureusement pas infaillible et l'échec de sevrage ventilatoire reste une problématique majeure en réanimation, avec les complications qui y sont associées (62). C'est pourquoi de nombreux travaux ont cherché à affiner les critères prédictifs du succès de l'extubation. Puisque des modifications du système nerveux autonomes avaient été décrites lors du sevrage ventilatoire (110), plusieurs auteurs ont cherché à démontrer la valeur discriminante de ces modifications quant au succès de l'extubation. Ainsi, Shen *et al*. ont montré chez 24 patients de réanimation sous ventilation mécanique que, lors du débranchement du ventilateur pour l'épreuve de ventilation spontanée sur tube, tous les composants de la variabilité de la fréquence cardiaque (puissance totale, en LF et HF) diminuaient significativement chez les patients dont le sevrage allait échouer, et pas chez ceux qui

allaient être extubés avec succès (203). D'autres auteurs, évaluant plutôt la complexité de la fréquence cardiaque, ont observé que celle-ci était également plus faible chez les patients non sevrables que chez ceux extubés avec succès (232) et qu'une classification basée notamment sur les composantes spectrales de la variabilité cardiaque permettait de prédire le succès ou l'échec du sevrage dans plus de 80% des cas (160).

2.4 Autres facteurs susceptibles d'altérer baroréflexe et variabilité de la fréquence cardiaque en réanimation

2.4.1 Comorbidités

Du fait des progrès de la réanimation, des patients de plus en plus âgés y sont admis, présentant souvent de multiples pathologies chroniques. Hors, la large diffusion des techniques de mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque a permis de découvrir que nombre de ces pathologies étaient associées à des altérations du système nerveux autonome. C'est le cas bien sûr des maladies cardio-vasculaires (124), mais aussi de l'insuffisance rénale chronique (188), des pathologies neurologiques dégénératives comme la maladie de Parkinson (136), des apnées du sommeil (170), du diabète (143) ou de la cirrhose (188). Il serait inutilement long de faire une liste exhaustive de ces pathologies, mais ceci souligne la difficulté d'interprétation de la variabilité cardiaque dans des populations hétérogènes, à fortiori en réanimation ou des facteurs exogènes viennent s'intriquer, comme la sédation ou les catécholamines.

2.4.2 Rôle de la sédation

Un fort pourcentage des patients de réanimation sous ventilation mécanique, parfois jusqu'à plus de 70%, reçoit des médicaments sédatifs (86), le plus souvent une association d'opiacés et benzodiazépines. Cette sédation a pour objectif d'améliorer le confort des patients et de faciliter leur adaptation au ventilateur. Mais elle a ses complications propres (120) et la tendance actuelle est d'en limiter l'utilisation au maximum (214). En effet, la plupart des drogues sédatives entraine une baisse de la

pression artérielle (1) pouvant être délétère chez des patients présentant souvent déjà une instabilité hémodynamique. Cet effet dépresseur cardiovasculaire pourrait impliquer le système nerveux autonome, mais les études sur le sujet ne sont pas pléthore et leurs résultats sont parfois contradictoires. Par exemple, chez 14 patients sous ventilation mécanique et sédatés par benzodiazépines, Unoki *et al.*, comparant deux niveaux de sédation, retrouvent une diminution des indices d'activité parasympathique lors de la sédation profonde, les indices d'activité sympathiques étant comparables entre les deux groupes (229). D'autres auteurs, mais lors d'une sédation légère cette fois chez des patients non ventilés, concluent à un effet plutôt stimulant sur les systèmes parasympathique et sympathique pour le propofol et le midazolam respectivement (241). Chez le rat, l'administration de pentobarbital induit une baisse significative de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'activité sympathique rénale (29). La variété des molécules étudiées, des posologies et des conditions d'administration pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats, mais il est probable au final que la sédation puisse influer sur le système nerveux autonome et soit donc à prendre en compte lors d'études chez les patients de réanimation.

2.4.3 Rôle des catécholamines

Un certain nombre des patients de réanimation bénéficie de l'administration de catécholamines afin de traiter un état de choc. Ces catécholamines diffèrent par leur action et leurs indications (choc septique, cardiogénique, etc…) mais ont en commun une action sympathomimétique sur les récepteurs α ou ß. En influant directement sur le système nerveux sympathique, ces traitements pourraient donc modifier le baroréflexe et la variabilité de la fréquence cardiaque. De fait, l'augmentation de la pression artérielle engendrée par les catécholamines vasoconstrictrices (utilisées au cours du choc septique par exemple) résulte de la combinaison d'un effet direct sur le tonus vasculaire et d'un

effet indirect, médié par le baroréflexe (102). L'administration de phényléphrine à des volontaires sains s'accompagne en effet, parallèlement à l'augmentation de la pression artérielle, d'une diminution de la fréquence cardiaque et du trafic nerveux à destinée sympathique (56), suggérant la mise en jeu du baroréflexe. Une relation linéaire a été montrée dans cette même étude entre taux plasmatiques de noradrénaline et activité sympathique à destinée musculaire (56). Chez 10 patients en état de choc septique, Annane *et al*. ont de même démontré une relation linéaire entre taux plasmatiques de noradrénaline, pression artérielle et gain du baroréflexe (4).

Concernant la variabilité de la fréquence cardiaque, une étude chez des volontaires sains a montré que l'administration d'adrénaline ou noradrénaline, si elle modifiait la variabilité de la pression artérielle dans la bande LF (censée refléter essentiellement l'activité sympathique), n'altérait en rien la variabilité cardiaque ou de pression artérielle en HF (reflet plutôt de l'activité vagale) (226). De même, Annane dans son étude retrouvait une corrélation entre taux plasmatiques de noradrénaline et rapport LF/HF de variabilité cardiaque (4). Mais aucune de ces études n'a documenté d'effet des catécholamines sur la variabilité cardiaque en HF, qui fera l'objet de notre travail.

Il est néanmoins difficile de tirer des conclusions formelles des études en réanimation, du fait de la multiplicité des facteurs susceptibles d'interférer avec la variabilité cardiaque. Par exemple, le lipopolysaccharide (LPS, ou endotoxine) sécrété par certaines bactéries est largement incriminé dans la physiopathologie du choc septique (3) et a été directement corrélé à la défaillance multiviscérale et à la mortalité au cours des méningococcémies (22). Or, l'administration d'endotoxine à des volontaires sains induit une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, probablement liée à une cascade inflammatoire impliquant la libération de nombreuses cytokines (80). A l'inverse, les catécholamines sont dotées d'activités anti-inflammatoires (234) et l'administration d'adrénaline à des volontaires sains avant l'injection d'endotoxine diminue la libération de cytokines pro-

inflammatoires, mais aggrave encore la diminution de la variabilité cardiaque en HF induite par le LPS, suggérant un effet délétère sur l'activité vagale (97).

2.5 Hypothèses générales de travail

Au terme de cette revue de la littérature, il apparait que les mécanismes précis de l'ASR, résultant d'une mise en jeu du baroréflexe secondaire à la baisse de pression artérielle à l'inspiration (déterminants mécaniques) ou directement générée par les centres bulbaires (déterminants nerveux), restent controversés.

Or, la ventilation mécanique en pression positive semble fournir des conditions d'étude de la variabilité respiratoire des signaux cardiovasculaires idéales pour tenter d'élucider ces mécanismes.

En effet, l'hypothèse de notre première étude sera que, si l'ASR est provoquée par la dépression intrathoracique à l'inspiration, via la baisse de pression artérielle et la mise en jeu du baroréflexe, alors l'inversion du régime de pression intrathoracique associée à la ventilation mécanique devrait induire une inversion de la variabilité respiratoire de la pression artérielle et de la phase de l'ASR.

Dans un second temps, pour faire la part entre déterminants mécaniques et nerveux, nous évaluerons la variabilité respiratoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque lors d'une augmentation de la pression positive télé-expiratoire (censée favoriser les facteurs mécaniques) et lors de l'état de mort encéphalique (disparition des déterminants nerveux).

3. Deuxième partie : Contributions personnelles

3.1 Patients et méthodes

Les méthodes spécifiques à chacune des trois études étant détaillées dans la partie méthodologique de chacun des articles présentés ci-dessous, ne seront détaillées ici que les méthodes communes à l'ensemble du travail.

3.1.1 Ethique

Chacune des trois études a reçu un avis favorable de la Commission d'Ethique de la Société de Réanimation de Langue Française. S'agissant d'études non interventionnelles, l'avis d'un Comité de Protection des Personnes ainsi que le recueil du consentement éclairé des patients et/ou de leurs proches n'était pas requis. Une lettre d'information a néanmoins été remise aux patients et/ou à leurs proches, précisant leur droit de refuser que les données enregistrées soient utilisées à des fins de recherche.

3.1.2 Critères d'inclusion

3.1.2.1 Patients présentant une lésion pulmonaire aigue

La lésion pulmonaire aigue était définie, conformément à la conférence de consensus américano-européenne sur le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue (13), par la survenue aigue de :

- une hypoxémie avec rapport PaO_2 / FiO_2 inférieur à 300
- un infiltrat alvéolaire bilatéral sur la radiographie pulmonaire
- en l'absence de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche, ou, si elle était mesurée, d'une pression artérielle pulmonaire d'occlusion supérieure à 18 mmHg.

3.1.2.2 Patients en état de mort encéphalique

L'état de mort encéphalique était défini cliniquement par un coma avec score de Glasgow à 3, associé à la disparition des réflexes ostéo-tendineux et de tous les réflexes du tronc cérébral (ventilation spontanée, toux, réflexes oculomoteur, oculocéphalogyre, oculovestibulaire et oculocardiaque), ceci en l'absence d'instabilité hémodynamique majeure, d'hypothermie < 35°C ou d'imprégnation barbiturique. L'absence de ventilation spontanée était objectivée par un test d'apnée s'assurant de l'absence de mouvement respiratoire à un niveau de $PaCO_2$ au moins égal à 60 mmHg. Le diagnostic clinique était alors confirmé, soit par l'absence d'activité électrique cérébrale sur deux électroencéphalogrammes à au moins 4 heures d'intervalle, soit par un angioscanner cérébral avec score de Dupas à 7 objectivant l'absence de vascularisation cérébrale (71).

3.1.2.3 Sujets contrôles

Les sujets contrôles étaient des individus jeunes et sans comorbidité ou traitement chronique.

3.1.3 Critères d'exclusion

Les patients ayant des antécédents de troubles du rythme cardiaque ou ayant présenté à un moment quelconque de leur séjour en réanimation de tels troubles étaient exclus, ainsi que les patients traités par antiarythmiques, désadaptés du ventilateur ou non équipés d'un cathéter artériel.

3.1.4 Protocole

Les patients étaient en position semi-assise, dans un environnement calme, aucun changement dans les paramètres ventilatoires ou le traitement n'était effectué pendant l'enregistrement des données. Les réglages ventilatoires étaient identiques pour tous les patients : mode volume contrôlé, volume courant de 6 ml/kg, fréquence respiratoire de 20 cycles/minute, pression positive télé-expiratoire de 5 cm H_2O sauf mention contraire (étude 2), rapport entre temps inspiratoire et temps expiratoire à ½, FiO_2 ajustée pour maintenir une SpO_2 supérieure ou égale à 94%. Tous les patients sauf ceux en état de mort encéphalique étaient sédatés par des doses identiques de midazolam et fentanyl de façon à être parfaitement adaptés au ventilateur. Les données suivantes étaient recueillies : âge, sexe, IGS 2 (score de mortalité calculé dans les premières 24 heures) (131), SOFA (score de défaillance d'organes) (239), rapport PaO_2 / FiO_2, doses de catécholamines, mortalité.

3.1.5 Acquisition des signaux

Les signaux ECG, de pression artérielle invasive et de débit ventilatoire étaient recueillis durant 15 minutes à l'aide d'un Biopac 100 (Biopac Systems, Goleta, CA, USA). Le débit ventilatoire était mesuré à l'aide d'un pneumotachographe de type Hans-Rudolph (Hans-Rudolph, Shawnee, KS, USA). Les données étaient enregistrées à 1000 Hz puis stockées dans un ordinateur. Tous les enregistrements avaient lieu au même moment de la journée afin de s'assurer d'influences circadiennes comparables.

3.1.6 Traitement des signaux

3.1.6.1 Traitement des signaux bruts

Le traitement des signaux a été réalisé à l'Institut National de Recherche en Informatique et Automatique (INRIA, Le Chesnay, France) à l'aide de Matlab (The MathWorks, Inc) et de l'environnement académique de calcul numérique Scicos-Scilab développé à l'INRIA (http://www.scilab.org/ http://www.scicos.org/).

Pour chaque enregistrement, les premières et dernières 100 secondes étaient écartées de l'analyse après traitement afin d'éviter les effets de bord dus aux différents filtrages. Les extrasystoles ou artéfacts ne pouvaient être ni supprimés ni corrigés puisqu'ils induisent naturellement des déphasages. Les périodes les contenant ont simplement été écartées de l'analyse. Mais comme ils étaient peu nombreux, un enregistrement de 700 secondes était exploitable pour la plupart des patients. Les intervalles RR et les pics de pression artérielle systoliques étaient extraits des signaux bruts ECG et de pression après multiplication de ces signaux par un signal parabolique, permettant d'améliorer la détection des pics (249). La courbe du volume courant pulmonaire était obtenue par intégration du débit à l'aide du logiciel Chart 5 (Chart 5, ADInstruments). Tous les signaux (RR, pression artérielle systolique, volume courant) étaient alors rééchantillonnés à 4 Hz, par interpolation spline de troisième ordre afin d'obtenir des données équidistantes, puis analysés selon les méthodes ci-dessous.

3.1.6.2 Evaluation de la différence de phase entre les signaux cardiovasculaires (RR et pression artérielle) et le signal ventilatoire, et de l'amplitude instantanée de la variabilité respiratoire de ces signaux

Nous avons pour cela eu recours à la DéModulation Complexe, qui permet comme nous l'avons détaillé plus haut un calcul instantané, continu au cours du temps, de l'amplitude, la fréquence, et la phase de la variabilité respiratoire des signaux ECG et de pression artérielle (41,88,142,152). Pour réduire le bruit et ne retenir que la variabilité respiratoire, les signaux étaient d'abord filtrés avec un filtre passe-bande étroit et centré sur la fréquence ventilatoire (0.30 – 0.36 Hz). Ce filtre diffère de la bande HF définie par la Task Force (216) qui va de 0.15 à 0.4 Hz. En effet, la fréquence respiratoire étant variable dans le temps chez le sujet sain, cette bande de fréquence a été définie suffisamment large par la Task Force (0.15-0.4) pour s'assurer que le pic spectral de variabilité respiratoire soit compris dans cette bande. La situation était différente pour les patients inclus ici, puisque leur fréquence respiratoire, déterminée par le ventilateur, était fixe à 0.33 Hz (20 cycles/minute). Cette fréquence parfaitement régulière nous a donc permis de rétrécir la bande spectrale étudiée en nous assurant d'analyser toute la variabilité respiratoire des signaux ECG et de pression, et seulement leur variabilité respiratoire. Nous avons ainsi pu réduire le bruit ou les activités spectrales différentes de l'ASR, et obtenir des résultats plus précis qu'avec la bande spectrale HF classique de 0.15 à 0.4 Hz. De plus, nous avons démodulé avec le signal de ventilation réel, plutôt qu'avec le signal sinusoïdal synthétique centré sur la fréquence respiratoire, habituellement utilisé. Cette adaptation méthodologique est d'un grand intérêt surtout pour l'analyse des sujets contrôles sous respiration volontaire, où les fluctuations respiratoires peuvent être non négligeables (152).

A l'aide de la DéModulation Complexe, nous avons extrait les paramètres suivants pour chacun des signaux ECG et de pression artérielle :

1. Valeur moyenne, écart-type et points singuliers de la variabilité respiratoire, sur la totalité de la période analysée:

- amplitude moyenne de variabilité respiratoire
- amplitude minimale
- écart-type de l'amplitude de la variabilité respiratoire
- écart-type de la différence de phase entre les signaux cardiovasculaires et le signal ventilatoire

2. Valeurs de paramètres reflétant la dynamique des signaux instantanés de la variabilité respiratoire :

- pourcentage de temps passé avec une amplitude inférieure à un seuil prédéterminé, qui était de 50% de la valeur moyenne de l'amplitude sur la durée de l'enregistrement
- dérive maximale de cette différence de phase sur la période d'enregistrement

En effet, bien que l'écart-type donne une idée de la variabilité globale du signal, ces deux paramètres permettent une caractérisation plus fine des épisodes de forte instabilité et donc une exploitation statistique optimale des informations dynamiques fournies par la DéModulation Complexe.

3.1.6.3 Evaluation de la sensibilité du baroréflexe

Nous avons appliqué une analyse spectrale croisée aux signaux ECG et de pression artérielle, permettant de calculer la cohérence et la fonction de transfert entre les deux

spectres (142,152). Un seuil de cohérence supérieur à 0.5 était requis pour le calcul du gain du baroréflexe (46,218), qui était défini par le gain de la fonction de transfert entre les spectres ECG et de pression artérielle, dans la même bande de fréquence que pour la démodulation complexe (0.30 – 0.36 Hz) (135,141).

3.2 Article 1

3.2.1 Introduction

Le but de cet article était d'analyser la phase de l'ASR au cours de la ventilation mécanique, et plus précisément de déterminer si l'inversion du régime de pression dans les voies aériennes induite par la ventilation mécanique en pression positive se traduisait par une inversion de la phase de l'ASR. En effet, lors de la respiration physiologique, une différence de phase d'environ 180° est observée entre intervalles RR et ventilation (raccourcissement de RR à l'inspiration et inversement à l'expiration) (77,119). Si l'on admet l'hypothèse selon laquelle la genèse de l'ASR est principalement liée à la dépression thoracique inspiratoire, via la baisse de pression artérielle et la mise en jeu du baroréflexe, alors l'inversion de la pression intrathoracique inspiratoire sous ventilation mécanique devrait s'accompagner d'une inversion de la phase de l'ASR.

Seules deux études ont cherché à vérifier cette hypothèse, mais aucune chez des patients de réanimation. Incluant des patients sous anesthésie générale pour une chirurgie réglée, les auteurs retrouvaient une inversion de la phase de l'ASR chez 26 sur 28 (248) et 3 sur 10 patients (128) respectivement. Ces résultats hétérogènes ne trouvaient pas d'explication, mais l'absence d'enregistrement de la pression artérielle empêchait toute hypothèse quant à la mise en jeu du baroréflexe. De plus, la phase de l'ASR était déterminée à un instant donné et pas au cours du temps, l'hétérogénéité des résultats évoquant la possibilité de variations temporelles de cette phase.

Nous avons donc cherché à vérifier notre hypothèse en complétant les études déjà publiées par une analyse de la variabilité respiratoire de la pression artérielle et des variations temporelles de la phase de l'ASR.

3.2.2 Manuscrit

Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients

Andry Van de Louw, Claire Médigue, Yves Papelier and François Cottin

Publié dans :

American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology

Volume 295, pages R1934 à R1940, 2008

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295: R1934–R1940, 2008.
First published October 15, 2008; doi:10.1152/ajpregu.90475.2008.

Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients

Andry Van de Louw,[1,2] Claire Médigue,[3] Yves Papelier,[3] and François Cottin[1]

[1]*Unité de Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice (INSERM 902/EA 3872, Genopole), ZAC du Bras de Fer, Evry;* [2]*Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Quartier du Canal, Courcouronnes, Evry;* [3]*Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique, Domaine de Voluceau, Rocquencourt, Le Chesnay, France*

Submitted 5 June 2008; accepted in final form 9 October 2008

Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y, Cottin F. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R1934–R1940, 2008. First published October 15, 2008; doi:10.1152/ajpregu.90475.2008.— Heart rate and blood pressure variations during spontaneous ventilation are related to the negative airway pressure during inspiration. Inspiratory airway pressure is positive during mechanical ventilation, suggesting that reversal of the normal baroreflex-mediated pattern of variability may occur. We investigated heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in 17 mechanically ventilated patients. ECG (RR intervals), invasive systolic blood pressure (SBP), and respiratory flow signals were recorded. High-frequency (HF) amplitude of RR and SBP time series and HF phase differences between RR, SBP, and ventilatory signals were continuously computed by Complex DeModulation (CDM). Cross-spectral analysis was used to assess the coherence and the gain functions between RR and SBP, yielding baroreflex sensitivity indices. The HF phase difference between SBP and ventilatory signals was nearly constant in all patients with inversion of SBP variability during the ventilator cycle compared with cycling with negative inspiratory pressure to replicate spontaneous breathing. In 12 patients (*group 1*), the phase difference between RR and ventilatory signals changed over time and the HF-RR amplitude varied. In the remaining five patients (*group 2*), RR-ventilatory signal phase and HF-RR amplitude showed little change; however, only one of these patients exhibited a RR-ventilatory signal phase difference mimicking the normal pattern of respiratory sinus arrhythmia. Spectral coherence between RR and SBP was lower in the group with phase difference changes. Positive pressure ventilation exerts mainly a mechanical effect on SBP, whereas its influence on HR variability seems more complex, suggesting a role for neural influences.

heart rate; blood pressure; baroreflex gain; hypoxemia; complex demodulation

IN HEALTHY INDIVIDUALS, RESPIRATORY sinus arrhythmia (RSA) reflects a physiological interaction between ventilation and circulation. The heart rate (HR) increases during inspiration and slows during expiration (3). This HR variability, synchronous with breathing, is related to both peripheral and central mechanisms. The intrathoracic pressure becomes negative during inspiration, leading to an increase in right ventricular stroke volume and to a decrease in left ventricular stroke volume (13). The resulting blood pressure (BP) decrease activates the arterial baroreceptors, which in turn inhibit vagal activity, leading to an increase in HR (6). During expiration, BP increases, leading to vagal stimulation with a decrease in HR. Central mechanisms that contribute to RSA include direct vagal tone modulation by the central respiratory drive (7).

Inspiratory airway pressure is negative during spontaneous breathing and positive during mechanical ventilation. The negative inspiratory pressure seems to be a key factor in the normal pattern of BP variability with breathing. Therefore, positive inspiratory pressure related to mechanical ventilation would be expected to reverse this pattern of BP variability. Provided arterial baroreflex sensitivity is preserved and predominates over the central mechanisms of HR variability, HR would be expected to slow during inspiration and to accelerate during expiration. This reversed pattern of RSA was seen in a study of anaesthetized rats receiving mechanical ventilation (33).

Few data are available about the effect of mechanical ventilation on RSA in humans. In two studies of low-risk patients under general anesthesia (American Society of Anesthesiologists class 1), reversal of the RSA pattern was noted in 26 of 28 (37) and 3 of 10 patients (19), respectively. In neither study was arterial pressure recorded continuously or baroreceptor sensitivity evaluated. Neither study used a signal-processing method that allowed determination of the instantaneous phase difference between ventilation signal and beat-to-beat RR or BP signals throughout the recordings.

The objective of this study was to investigate HR and BP variability synchronous with breathing as well as baroreceptor sensitivity in patients receiving mechanical ventilation. We hypothesized that positive pressure ventilation would reverse the pattern of BP variability, causing BP to increase during inspiration and to decrease during expiration. We also hypothesized that, provided the baroreflex remained efficient and predominated over the central mechanisms of RSA, the RSA pattern would also be reversed.

METHODS

This prospective observational study was conducted between January and September 2007 in the 14-bed medical-surgical intensive care unit (ICU) of the Sud-Francilien General Hospital (Evry, France). The study protocol was approved by the ethics committee of the Francophone Society for Critical Care, who waived the need for written informed consent, because of the noninterventional nature of the study. Nevertheless, an information letter was given to the patients and/or close relatives, indicating the possibility for the patients to refuse the use of their data.

Address for reprint requests and other correspondence: A. Van de Louw, Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Quartier du Canal, Courcouronnes, 91014 Evry, France (e-mail : andry.vandelouw@ch-sud-francilien.fr).

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

0363-6119/08 $8.00 Copyright © 2008 the American Physiological Society

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

Inclusion Criteria

According to the definition of the American-European Consensus Conference on acute respiratory distress syndrome (2), all patients with acute lung injury (ALI) were included. Inclusion criteria were *1*) acute hypoxemia with a ratio of the partial pressure of arterial oxygen over the fraction of inspired oxygen (Pa_{O_2}/FI_{O_2}) no greater than 300 mmHg, *2*) bilateral infiltrates consistent with pulmonary edema on a frontal chest radiograph, and *3*) either no clinical evidence of left atrial hypertension or (if measured) a pulmonary-artery wedge pressure no greater than 18 mmHg. All the study patients required full sedation and/or neuromuscular blockade to tolerate mechanical ventilation. In addition, all were equipped with a radial or femoral artery catheter for continuous monitoring of arterial pressure.

Exclusion Criteria

Patients who had preexisting or new-onset cardiac arrhythmias, treatment with antiarrhythmic drugs, incomplete adaptation to the ventilator, or no arterial catheter were not included.

Protocol

Patients were kept in a semirecumbent position and left undisturbed with no changes in ventilator parameters or medications during data collection. Ventilator settings were as follows: volume assist-control mode; tidal volume (Vt), 6 ml/kg ideal body wt; breathing rate, 20 cycles/min; inspiratory/expiratory ratio, 1/2 ; and positive end-expiratory pressure, 5 cmH_2O. FI_{O_2} was adjusted to maintain transcutaneous oxygen saturation in blood $\geq$ 94%. All patients were sedated with midazolam and fentanyl in dosages that were titrated to achieve adequate adaptation to the ventilator settings. Age, gender, etiology of ALI, the SAPS II severity-of-illness score (20), the organ failure assessment score (SOFA) (35), administration of vasoactive drugs, the Pa_{O_2}/FI_{O_2} ratio, and ICU mortality were collected.

Signal Acquisition

One-lead ECG, arterial pressure, and respiratory flow signals were recorded during a 15-min period using a Biopac 100 System (Biopac Systems, Goleta, CA). The respiratory flow was measured with a Hans-Rudolph pneumotachograph (Hans Rudolph, Shawnee, KS) connected with a differential pressure transducer (model MP-45; Validyne, Northridge, CA) and an electronic flow integrator (model MC1-3; Validyne). All data were sampled at 1,000 Hz and stored on a hard-disk. The data were acquired for all patients at the same time of the day to ensure comparable circadian influence.

Signal analysis

Raw data processing. Signal processing was performed using the Scicos-Scilab and Matlab environments at the French National Institute for Research in Computer Science and Automation (INRIA-Sisyphe team). For each 15-min recording, the first and last 100 s were removed to avoid border effects. As very few extra-systolic beats or artifacts periods were observed, they were not corrected but discarded from the analysis. Thus, 700-s artifact-free periods were available in most of the patients. RR and systolic BP (SBP) time series were extracted from ECG and BP raw signals; ECG and BP were multiplied by a parabolic signal, adapted to the QRS/systolic pressure width, along successive windowing epochs. This parabolic fitting enhances their maximal values and minimizes their lower values, improving the detection of the R peak from the ECG and of the systolic value from the BP signal (38). Vt was computed with Chart5 soft (Chart5, version 5.5, ADInstruments) by integration of the respiratory flow signal after calibration, as previously described (24). All series (RR, SBP, and Vt) were resampled at 4 Hz, by interpolation of a third-order spline function to obtain equidistant data and were then analyzed by the following time and frequency methods.

Assessment of the Phase Difference Between Cardiovascular and Respiratory Signals and the Instantaneous Breathing Amplitude of RR and SBP Series

Complex DeModulation (CDM), a time local version of harmonic analysis, has been used to measure cardiovascular and respiratory interactions (5, 15, 23, 25). CDM provides an instantaneous and continuous assessment of the amplitude (HF-CDM), frequency, and phase of RR and SBP variabilities with breathing. To reduce noise and to obtain a monocomponent signal, cardiovascular series were first filtered through a narrow band-pass filter centered on the breathing frequency (0.30–0.36 Hz). This narrow band differed from the conventional HF band (0.15–0.4 Hz) defined by the Task Force (30). In healthy individuals breathing spontaneously, breathing frequency can change and the HF range was defined from 0.15 to 0.4 Hz to ensure that the breathing cardiovascular variability peak is contained in the HF range. In our study, Vt was delivered by the ventilator at a strictly regular frequency (0.33 Hz). This allows us to determine a narrow band around this central frequency, which contains nearly all the RSA and only the RSA, avoiding noise or spectral activity different from RSA, and providing more accurate data than the classical range (25).

The instantaneous delay between cardiovascular and respiratory phases was assessed based on the actual modulating breathing frequency (23, 25). CDM provided the following indices for RR and SBP: mean HF-CDM amplitude, minimal HF-CDM amplitude, percentage of time spent with HF-CDM amplitude under a predefined threshold (50% of the mean HF amplitude for the total period), standard deviation (SD) of the delay between cardiovascular and respiratory phases, and amplitude of its maximum drift.

Assessment of Baroreflex Sensitivity

The smoothed power spectral density (SPSD) was used to quantify local SBP and RR variabilities, which served to assess baroreflex sensitivity. SPSD has been already described (23, 25). SPSD was applied to a 256-point Hanning window (64 s) for each cardiovascular series.

Spectral power was computed in the low-frequency (LF) and HF ranges (spectral components) by integrating the power spectral density in the RR and SBP spectra. The LF band was set between 0.04 and 0.15 Hz, as recommended by the European Task Force (30). The HF band was the same as for CDM analysis.

A cross-spectral analysis was applied to HR and SBP spectra to compute the coherence and transfer functions (23, 25). The spectral baroreflex sensitivity (BRS) is supported by the hypothesis of a linear relation between the input (BP) and output (RR) of the model. The degree of linearity between the two signals is estimated by the value of the coherence function. It was accepted that RR and SBP spectra had a reliable linear relationship when the coherence index was higher than 0.5 (6, 31).

The averaged spectral gain in HF and LF bands was the modulus of the transfer function between RR and SBP spectra (21, 22).

Statistical Analysis

All results are presented as means $\pm$ SE of the parameters over the recording periods. The normality of the data was checked with a Kolmogorov-Smirnov test. A paired *t*-test was used to compare RR vs. SBP phase indices in the same period of the same subject; as normality passed, a parametric test was applied. As normality failed for comparison of RR and SBP indices and clinical data between the two groups of patients, a nonparametric test, the Mann-Whitney rank sum test, was applied.

RESULTS

Patients

We included 17 patients (12 men and 5 women). ALI was due to community-acquired or ventilator-associated pneumo-

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

nia (12 patients), peritonitis (2 patients), severe acute pancreatitis (1 patient), cellulitis (1 patient), or massive blood transfusion (1 patient). The median values (range; SD) were 55 years (30–76; 9.4) for age, 59 (28–107; 21.4) for the SAPS II score, 10 (4–16; 3.8) for the SOFA score, and 240 (79–300; 73.7) for the Pa_{O_2}/FI_{O_2} ratio. Ten patients received vasoactive drugs, and 10 patients died in the ICU.

Phase Between Arterial Pressure and Respiratory Signals

SBP (mean ± SE) value for the 17 patients was 124 ± 11 mmHg. In all patients, the HF phase difference between SBP and respiratory signals was nearly constant (Fig. 1*A*). SBP increased during inspiration and decreased during expiration (Fig. 1*B*).

Phase Between RR and Respiratory Signals

The HF phase difference between RR and respiratory signals differed across patients and varied over time in some of the patients (Figs. 1, *C* and *D*). Two patterns of cardiorespiratory phase difference were individualized by CDM. In 12 of the 17 patients (*group 1*), the phase difference changed continuously, so that neither normal nor reversed RSA occurred. Furthermore, abrupt dephasings coexisted with gradual variations in the phase difference. The abrupt dephasings were associated with disappearance of the HF amplitude of the RR signal, whereas HF amplitude persisted at a decreased value during gradual dephasing (Fig. 2, *G1-a* and *G1-b*). In the five remaining patients (*group 2*), the phase difference between RR and respiratory signals showed little change (Fig. 2, *G2*-a and *G2*-b). Individual RR and ventilatory signals of these five patients are shown in Fig. 3, as well as the individual values of the phase difference between RR and ventilation. Only one patient exhibited a RR-ventilation phase difference suggesting a preserved RSA (120°), as previously described in healthy humans breathing spontaneously (18).

Comparison of the Phase Difference with Ventilation Between RR and SBP

The SD of the phase difference with ventilation was significantly higher for RR than SBP (0.94 ± 0.25 radians vs. 0.27 ± 0.19 radians; $P = 0.006$), as well as the amplitude of the maximum drift of the phase difference (3.10 ± 0.71 radians vs. 0.78 ± 0.47 radians; $P = 0.01$).

Comparison of the RR-Ventilation and SBP-Ventilation Interactions Between the Two Groups

Table 1 compares RR-CDM indices between the two patient groups. Although the two groups did not differ significantly by their mean HR and mean HF-RR amplitude, they differed by the different dynamics of RR-ventilation phase differences and HF-RR amplitude, which together presented a greater variability in *group 1*.

For the HF phase difference, this greater variability was quantified by SD and by the maximal drift values. For the HF-RR amplitude, this greater variability was quantified by SD and by the percentage of time spent with an HF-RR amplitude < 50% of the mean value. No significant differences in the indices of SBP-ventilation interaction were found between the two groups.

Cross-Spectral Analysis of Baroreflex Gain

In the HF band, spectral coherence (for periods with coherence ≥ 0.5) was greater in the *group 2* than in the *group 1* (0.95 ± 0.02 vs. 0.77 ± 0.02, $P = 0.05$). In addition, the percentage of time (periods of 64 s) with coherence < 0.5 was significantly smaller in the *group 2* (0% vs. 16.9 ± 5.5%, $P = 0.003$). This

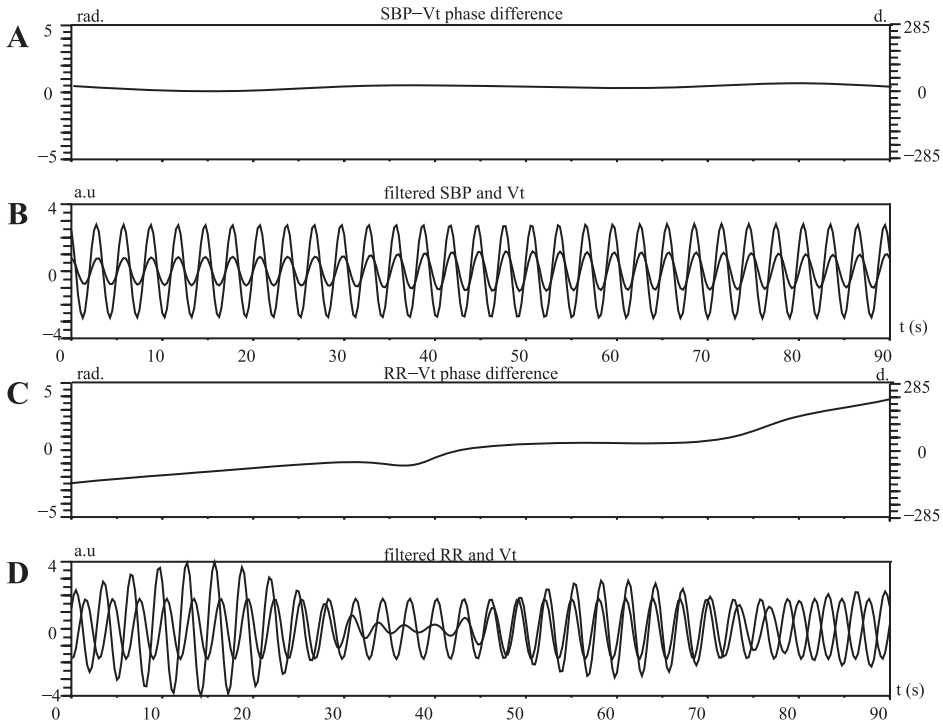


Fig. 1. *Top traces*: examples of phase differences between systolic blood pressure (SBP) and ventilatory signals over 90 s. *A*: instantaneous phase differences computed by Complex DeModulation (CDM) and reported as a time function around the respiratory frequency in radians (rad) and degrees (d). *B*: high-pass-filtered SBP and respiratory tidal volume (Vt, thin line). The good synchronization between the two time series in *B* is evidenced by a very straight phase signal close to zero radians (*A*). a.u., Arbitrary units. *Bottom traces*: example of phase differences between RR and ventilatory signals over 90 s. *C*: instantaneous phase difference computed by CDM and reported as a time function around the respiratory frequency, in radians and degrees. *D*: high-pass-filtered RR and Vt (thin line). The lack of synchronization between the two time series in *D* is seen as continuous dephasings in the phase signal (*C*). The sudden shift around the 40th s is concomitant with the disappearance of the respiratory sinus arrhythmia (RSA) amplitude.

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

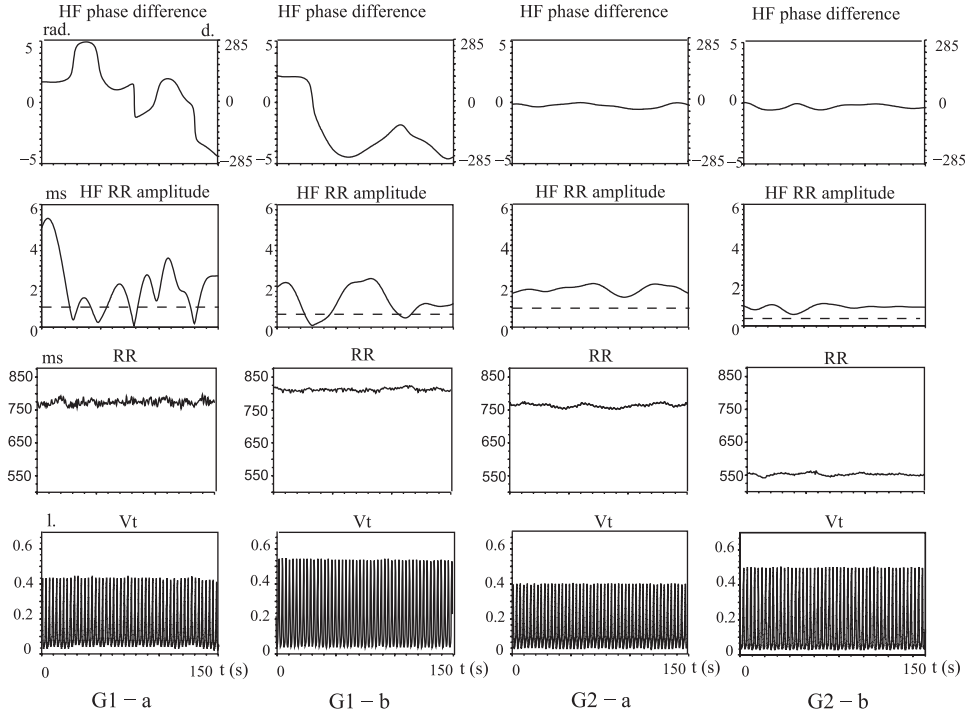


Fig. 2. RR-ventilation interactions expressed in terms of instantaneous amplitude and phase (CDM) in patients with great changes in the RR-ventilation phase difference (*group 1*, examples in *G1-a* and *G1-b*) and in patients with little changes in the RR-ventilation phase difference (*group 2*, examples in *G2-a* and *G2-b*). The 4 patients exhibited different mean heart rates and Vt, whereas the breathing frequency was constant (0.33 Hz). Regarding high-frequency (HF) variability, the patients mainly differed by the dynamics of HF amplitude and phase: unstable in (*G1-a* and *G1-b*), evidenced by disappearance/diminution of HF amplitude associated with sudden shifts and drifts of the phase difference, and, conversely, stable HF phase and amplitude in (*G2-a* and *G2-b*). The dashed line indicates the threshold equal to 50% of the mean HF-CDM RR amplitude. Periods below this threshold occurred in *G1-a* and *G1-b* (*group 1* patients) but not in *G2-a* and *G2-b* (*group 2* patients).

percentage correlated strongly with HF-CDM amplitude variability, assessed based on the percentage of time spent $< 50\%$ of the mean amplitude ($r = 0.625$; $P < 0.01$). Spectral gain was not significantly different (Table 2). No differences in LF parameters were found between the two groups.

Comparison of Clinical Data Between the Two Groups of Patients

No significant differences were found between the two groups for ICU mortality, Pa_{O_2}-to-FI_{O_2} ratio, SAPS II, SOFA, or use of vasoactive drugs.

DISCUSSION

Physiopathology

We investigated SBP and HR variability and baroreflex sensitivity in relation to the respiratory cycle in mechanically ventilated patients with ALI. In contrast to the pattern associated with spontaneous breathing, SBP increased during inspiration and decreased during expiration in all patients. The phase difference between SBP and respiratory signals was constant (Fig. 1), indicating that the direct mechanical effect of breathing on SBP was the main determinant of SBP variability.

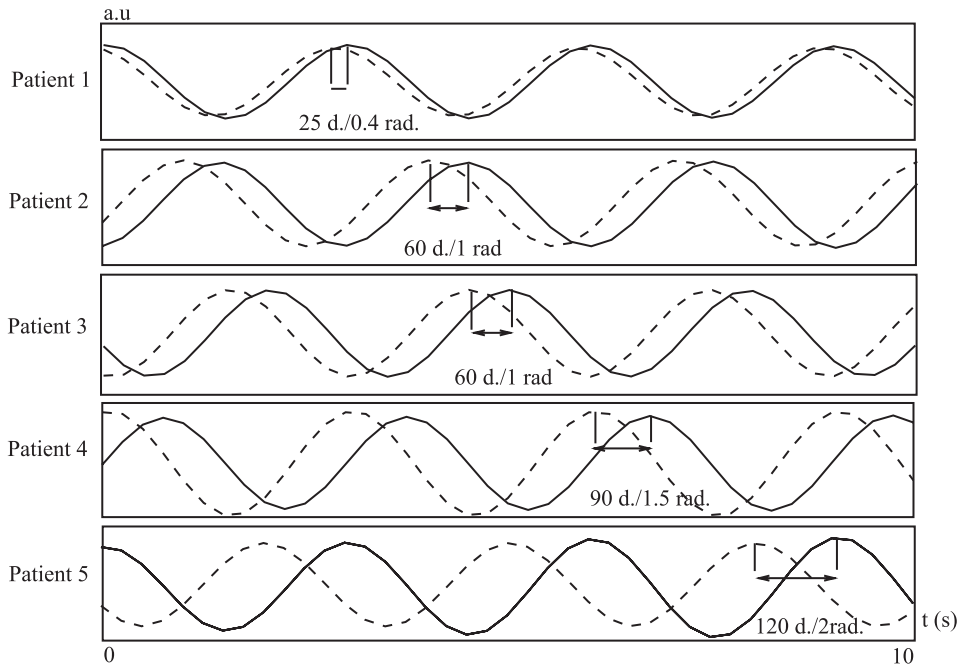


Fig. 3. Individual high-pass-filtered RR (solid line) and Vt (dashed line) of the 5 patients of *group 2* over 10 s. This group is characterized by a nearly constant RR-ventilation phase difference. Arrows represent the RR-ventilation phase difference for each patient, in radians and degrees. Only 1 patient (*patient 5*) exhibited a RR-ventilation phase difference (120°), suggesting a preserved RSA.

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

Table 1. *Comparison of heart rate (as assessed by the RR interval)-ventilation interactions between the two groups of patients*

RR series	Parameters	All Patients	*Group 1*	*Group 2*	*P* Value
Raw RR	Mean value, ms	694±61	753±79	553±59	0.08
HF-CDM amplitude	Mean value, ms	3.70±1.25	4.60±1.72	1.53±0.33	0.10
	SD, ms	1.41±0.56	1.93±0.74	0.16±0.03	0.004
	Time below threshold[a] (%)	10.01±2.67	14.18±3.06	0.00	0.004
	Minimal value, ms	0.82±0.21	0.70±0.27	1.12±0.30	0.12
HF-CDM phase	SD, rad	0.94±0.25	1.28±0.31	0.12±0.03	0.004
	Maximal drift, rad	3.10±0.71	4.17±0.83	0.53±0.15	0.01

All results are reported as means ± SE, unless marked as SD. All patients, $n = 17$; *Group 1*, $n = 12$ patients with great changes in the RR ventilation phase difference; *group 2*, $n = 5$ patients with little changes in the RR ventilation phase difference. RR, RR interval on the electrocardiogram; HF, high frequency; CDM, Complex DeModulation; SD: standard deviation; NS: not significant. †Percentage of time spent with HF amplitude < 50% of the mean HF amplitude in the individual patient.

HR exhibited no constant phase difference with the respiratory cycle (Fig. 1). Mechanical considerations indicate that, compared with spontaneous breathing, the reverse airway pressure regimen during mechanical ventilation should result in reversal of the normal RSA pattern. The results of a study showing RSA reversal during positive-pressure ventilation in 15 anaesthetized rats support this hypothesis (33). However, of 28 human patients undergoing elective surgery, two did not exhibit reversal of the RSA pattern (37). In another study, positive-pressure ventilation was associated with a reverse RSA pattern in only three of 10 low-risk surgical patients under general anesthesia (19). No explanation to these discrepancies was suggested by the authors of either study. However, neither study involved invasive BP recording to investigate the mechanical effect of positive-pressure ventilation on BP variability. Furthermore, the phase difference between respiratory and RR signals was not assessed continuously. In keeping with these two studies, the phase difference between RR and ventilation differed across patients in our population. In addition, by using CDM to assess the instantaneous phase of signals, we were able to detect within-patient changes in the phase difference between RR and ventilation. Based on the phase difference between RR series and respiratory signals and the correlated HF-RR amplitude, we identified two groups of patients. SBP-ventilation interactions were not significantly different between these two groups, indicating that the mechanical effect of positive-pressure ventilation on arterial pressure variability was constant. Conversely, RR-ventilation interactions significantly differed between the two groups, cardiorespiratory dephasing and variations in HF-CDM amplitude being greater in the *group 1*. Patients of *group 2* exhibited lower mean RR and mean HF-CDM amplitudes, but the difference did not reach statistical significance. It would be interesting to further evaluate in a larger study whether mean RR value and mean HF-CDM amplitude are correlated with the variability of both cardiorespiratory phase difference and HF amplitude.

Table 2. *Comparison of the high-frequency spectral baroreflex parameters between the two groups of patients*

Spectral Components	Group 1 ($n = 12$)	Group 2 ($n = 5$)	*P* Value
HF-RR spectral density, s^2	643±532	18±7	NS
HF-SBP spectral density, $mmHg^2$	39±14	31±10	NS
Spectral gain, ms/mmHg	3.67±1.42	1.10±0.42	NS
Spectral coherence, [0–1]	0.77±0.02	0.95±0.02	0.05
%Time with coherence, <0.5	16.9±5.5	0	0.003

Results are reported as means ± SE. Mean RR and systolic blood pressure (SBP) spectral densities, and mean coherence and gain were computed in each individual only when the coherence value of each 64-s analysis window was >0.5. Group 1, $n = 12$ patients with great changes in the RR-ventilation phase difference; *group 2*, $n = 5$ patients with little changes in the RR-ventilation phase difference.

The reasons underlying the highly variable behavior of HR in relation to ventilation remain unclear. An effect of sedative drugs on HR variability has been described (8). However, all of our patients received the same regimen of sedation, and no medication changes occurred during data recording so that sedation cannot account for the considerable variability found in our study. Patients were left undisturbed, and every effort was made to keep the environmental conditions stable throughout data acquisition, suggesting a limited role for environmental factors. All the patients were hemodynamically stable, even those treated with vasoactive drugs; vasoactive-drug use and dosages did not differ between the two groups, and the dosages were not changed during data acquisition. Therefore, our results cannot be ascribed to differences or variations in hemodynamic status. A reduction in HR variability with aging was well described, but the key point of our study was the phase difference between RR and ventilation and not the HR variability itself. To our knowledge, an effect of age on the phase difference between RR and ventilation was not previously reported. Considering the small number of patients included, the comparison of patients grouped by age was difficult in the present study. Moreover, the large range of age was largely attributable to two patients. The range of age of the 15 remaining patients was 44–62 yr, which constitutes a more homogeneous group. Finally, no difference of age was observed between the two groups of patients. Thus, an effect of age on our main results seems unlikely.

Within-patient variability of cardiorespiratory phase differences probably indicates that the mechanical effect of positive-pressure ventilation on HR variability is counteracted by neural influences that render the RSA pattern unpredictable. Thus, the baroreflex alone cannot fully explain the occurrence of RSA (7). There is growing evidence that central mechanisms play a key role in the genesis of RSA that can persist in humans (16) and dogs (17) in the absence of respiratory movements. Conceivably, conflicts between mechanical and neural influences may explain the functional uncoupling between RR and respiratory signals seen in many of our patients. Why this uncou-

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

pling occurred in some patients and not others remains to be determined.

We found no significant correlations linking RR-ventilation interactions, SBP-ventilation interactions, or baroreflex sensitivity and various markers of severity (Pa_{O_2}/FI_{O_2}, SAPS II, SOFA, catecholamine use, and mortality). However, our main objective was to assess the persistence of RSA in ALI patients receiving mechanical ventilation. Our study was not designed to investigate correlations between RSA or baroreflex sensitivity and clinical data. The number of patients may have been too small to detect such correlations. Further studies in larger populations would be of interest.

The relatively constant phase between BP and respiratory signals and the stable HF-BP amplitude, combined with the variable phase between RR and ventilation and the variable HF-RR amplitude, suggest altered baroreflex sensitivity in the *group 1*. An important finding from our study was the lesser coherence between RR and BP spectra in the HF band in this group, which probably indicated lower baroreflex efficiency compared with the other group. These results suggest uncoupling of HR, BP, and ventilation in critically ill patients. Uncoupling of biological oscillators has been suggested as a pathogenic mechanism in multiple organ dysfunction syndrome (10). Several studies provided convincing evidence of uncoupling in various situations, such as acute brain injury and brain death (11) or critical pediatric illnesses (12). Reduced HR variability was also found in patients with sepsis (1), trauma (26), or complicated abdominal aortic surgery (29), as well as in healthy volunteers exposed to endotoxin (28). In pediatric patients with sepsis or septic shock, recovery was associated with the restoration of several HR variability indices (32). Nevertheless, none of these studies investigated the effect of mechanical ventilation on RSA by recording respiratory signals in critically ill, mechanically ventilated patients. Thus, our study showing a constant phase between BP and ventilation contrasting with a variable phase between HR and ventilation supports the uncoupling hypothesis.

A major finding from our study is that RSA was usually absent in mechanically ventilated, critically ill patients. A clear definition of preserved or reversed RSA is lacking in the literature, but a study by Kotani et al. (18) in healthy humans breathing spontaneously observed a RSA phase varying between ~120° and 200°. Referring to this study, only one of our patients of *group 2* exhibited a RR-ventilation phase difference being in this range and suggesting a preserved RSA. Studies in animals and humans suggest that RSA may improve gas exchange by matching blood perfusion to air flow in the lungs during each respiratory cycle (14, 36). In dogs subjected to artificial induction or reversal of RSA (14), pulmonary gas exchange was significantly more efficient when the arrhythmia was in phase with the breathing cycle. Similarly, RSA was significantly associated with the efficiency of O_2 and CO_2 exchange in healthy humans (9). However, RSA pattern and amplitude remained unchanged during mild hypoxemia in another study (34). Thus, the putative role of RSA in optimizing the pulmonary perfusion matching remains controversial. The present study is among the first to explore BP and HR variability over the breathing cycle in hypoxemic, mechanically ventilated patients. The normal pattern of RSA was absent in 16 of 17 patients. Whether reversal or absence of RSA was associated with poorer gas exchange remains to be determined. Studies are needed to further evaluate the prognostic significance of RSA reversal in hypoxemic mechanically ventilated patients and to determine which ventilation modes best preserve the normal RSA pattern. Biologically variable ventilation simulates the breath-to-breath variations in respiratory rate that characterize normal spontaneous ventilation. In a study in pigs, biologically variable ventilation was associated with increased HR variability and enhanced RSA (27). In human patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy, biologically variable ventilation improved gas exchange compared with monotonous control-mode ventilation (4).

Signal Processing Methodology

In this study, two methods, the CDM and the spectral BRS, were conjointly used to reinforce the assessment of the cardiovascular and respiratory interactions, from two different points of view. The CDM is a temporal analysis, well adapted for following the dynamics of time series, particularly their sudden transitions. On the contrary, the BRS assessment is based on a spectral analysis, which assumes the hypothesis of linearity between HF-RR and HF-SBP, estimated by the values of the coherence function. The patients of *group 1* presented more instability in HF-RR phase difference and amplitude than the patients of *group 2*, with RSA disappearance or diminution (evidenced by the CDM). *Group 1* presented less epochs with a linear relationship between HR-RR and HF-SBP and a lower relationship when this linearity was assumed (evidenced by the spectral gain method). So, the periods of RSA diminution, expressed in a temporal way, correspond to epochs with a lower BRS efficiency, expressed in a spectral way. These results were so mutually reinforced.

Moreover, about the CDM, the two groups were not significantly separated by their mean HR and mean HF amplitude, but by the different dynamics of their HF amplitude and phase. Indeed, CDM allows the quantification of temporal indices: minimal HF amplitude value, percentage of time spent with HF amplitude lower than a fixed threshold, standard-deviation, and maximum drift of HF phase difference between RR and Vt. About the two methods, the determination of a narrow band around the central respiratory frequency, which contains all the RSA and only the RSA, allows a more accurate estimation of the HF variables. Indeed, it largely reduces noise effects on the instantaneous frequency and amplitude and gives better time and frequency resolution, mainly in noisy environments.

Perspectives and Significance

During positive pressure ventilation, we observed a constant phase between arterial pressure and respiratory signals. Compared with the spontaneous ventilation with negative inspiratory airway pressure, this phase is reversed, suggesting a preponderant mechanical effect of positive pressure ventilation on arterial pressure variability. Its effect on RSA appears more complex: although some patients have a preserved RSA, the majority of them have a variable phase between RR and ventilation, associated with an altered BRS. This suggests determinant neural influences overwhelming the mechanical effect of positive pressure ventilation. Future works needs to evaluate the prognostic significance of a preserved or disrupted RSA in critical care, mechanically ventilated patients, and to

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

explore the effect of therapeutic interventions (sedation, ventilator settings) on the RR-ventilation interactions.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank A. Wolfe, MD for English language corrections and suggestions.

REFERENCES

1. **Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P.** Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 458–465, 1999.
2. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R.** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818–824, 1994.
3. **Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS.** Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30: 183–196, 1993.
4. **Boker A, Haberman CJ, Girling L, Guzman RP, Louridas G, Tanner JR, Cheang M, Maycher BW, Bell DD, Doak GJ.** Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. *Anesthesiology* 100: 608–616, 2004.
5. **Cottin F, Médigue C, Leprêtre PM, Papelier Y, Koralsztein JP, Billat V.** Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc* 36: 594–600, 2004.
6. **De Boer RW, Karemaker JM, Strackee J.** Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 23: 352–358, 1985.
7. **Eckberg DL.** The human respiratory gate. *J Physiol* 548: 339–352, 2003.
8. **Galletly DC, Williams TB, Robinson BJ.** Periodic cardiovascular, and ventilatory activity during midazolam sedation. *Br J Anaesth* 76: 503–507, 1996.
9. **Giardino ND, Glenny RW, Borson S, Chan L.** Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H1585–H1591, 2003.
10. **Godin PJ, Buchman TG.** Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24: 1107–1116, 1996.
11. **Goldstein B, Toweill D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B.** Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 275: R1287–R1292, 1998.
12. **Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM.** Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med* 26: 352–357, 1998.
13. **Guz A, Innes JA, Murphy K.** Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed Doppler ultrasound. *J Physiol* 393: 499–512, 1987.
14. **Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T.** Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 94: 842–847, 1996.
15. **Hayano J, Taylor JA, Mukai S, Okada A, Watanabe Y, Takata K, Fujinami T.** Assessment of frequency shifts in R-R interval variability and respiration with complex demodulation. *J Appl Physiol* 77: 2879–2888, 1994.
16. **Hirsch JA, Bishop B.** Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H620–H629, 1981.
17. **Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Gan K, Phillipson EA.** Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications. *J Appl Physiol* 78: 2003–2013, 1995.
18. **Kotani K, Takamasu K, Jimbo Y, Yamamoto Y.** Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: insight from respiratory-phase domain analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H1481–H1489, 2008.
19. **Larsen PD, Trent EL, Galletly DC.** Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. *Br J Anaesth* 82: 546–550, 1999.
20. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957–2963, 1993.
21. **Maestri R, Pinna GD, Mortara A, La Rovere MT, Tavazzi L.** Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients; comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J Am Coll Cardiol* 31: 344–351, 1998.
22. **Mangin L, Monti A, Médigue C, Macquin-Mavier I, Lopes M, Gueret P, Castaigne A, Swynghedauw B, Mansier P.** Altered baroreflex gain during voluntary breathing in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3: 189–195, 2001.
23. **Mangin L, Monti A, Médigue C.** Cardiorespiratory system dynamics in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 5: 617–625, 2002.
24. **Mateika JH, Omran Q, Rowley JA, Zhou XS, Diamond MP, Badr MS.** Treatment with leuprolide acetate decreases the threshold of the ventilatory response to carbon dioxide in healthy males. *J Physiol* 561: 637–646, 2004.
25. **Monti A, Médigue C, Mangin L.** Instantaneous parameter estimation in cardiovascular time series by harmonic and time-frequency analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 49: 1547–1556, 2002.
26. **Morris JA, Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell FE Jr, Williams AE, Cao H, Jenkins JM.** Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1425 trauma patients. *J Trauma* 60: 1165–1174, 2006.
27. **Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF.** Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. *Respir Res* 9: 41, 2005.
28. **Rassias AJ, Holzberger PT, Givan AL, Fahrner SL, Yeager MP.** Decreased physiologic variability as a generalized response to human endotoxemia. *Crit Care Med* 33: 512–519, 2005.
29. **Stein PK, Schmieg RE, El-Fouly A, Domitrovich PP, Buchman TG.** Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med* 29: 1738–1743, 2001.
30. **Task Force of the European Society of Cardiology, and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043–1065, 1996.
31. **Taylor JA, Eckberg DL.** Fundamental relations between short-term RR interval and arterial blood pressure oscillations in humans. *Circulation* 93: 1527–1532, 1996.
32. **Toweill D, Sonnenthal K, Kimberly B, Lai S, Goldstein B.** Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 28: 2051–2057, 2000.
33. **Tzeng YC, Galletly DC, Larsen PD.** Paradoxical respiratory sinus arrhythmia in the anesthetized rat. *Auton Neurosci* 118: 25–31, 2005.
34. **Tzeng YC, Larsen PD, Galletly DC.** Effects of hypercapnia and hypoxemia on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H2397–H2407, 2007.
35. **Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working Group on "Sepsis-Related Problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26: 1793–1800, 1998.
36. **Yasuma F, Hayano J.** Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 125: 683–690, 2004.
37. **Yli-Hankala A, Porkkala T, Kaukinen S, Häkkinen V, Jäntti V.** Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation. *Acta Physiol Scand* 141: 399–407, 1991.
38. **Zhang Q, Illanes Manriquez A, Médigue C, Papelier Y, Sorine M.** An algorithm for robust and efficient location of T-wave ends in electrocardiograms. *IEEE Trans Biomed Eng* 53: 2544–2552, 2006.

Downloaded from ajpregu.physiology.org on May 15, 2010

3.2.3 Discussion

Trois enseignements principaux sont à tirer de cet article.

D'une part, l'inversion de la pression inspiratoire intrathoracique générée par la ventilation mécanique est associée à une inversion de la variabilité respiratoire de la pression artérielle. Ce phénomène, parfaitement reproductible et constant chez tous les patients, démontre l'influence prépondérante des facteurs mécaniques dans la variabilité respiratoire de la pression artérielle.

D'autre part, nous n'avons pu observer une telle inversion de la phase de l'ASR que chez très peu de patients. Au cours de la ventilation mécanique, la différence de phase cardiorespiratoire est en fait très variable selon les patients, et connait d'importantes variations dans le temps chez certains patients. Ceci indique que les facteurs mécaniques ne sont pas seuls impliqués dans la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque (contrairement à celle de la pression), et suggère que des facteurs nerveux centraux pourraient jouer un rôle majeur dans la genèse de l'ASR.

Enfin, nous avons pu distinguer deux types de patients en termes d'amplitude et de phase de la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque : alors que ces deux paramètres de variabilité étaient très stables dans le temps chez certains patients, ils étaient très instables chez d'autres. Par analogie avec la variabilité respiratoire de la pression artérielle, parfaitement stable au cours du temps chez tous les patients et essentiellement liée à des influences mécaniques, nous pouvons faire l'hypothèse que ces facteurs mécaniques jouent un rôle non négligeable chez certains patients (groupe stable), alors que des facteurs nerveux centraux l'emporteraient chez d'autres patients (groupe instable), contrecarrant les influences mécaniques.

3.3. Article 2

3.3.1 Introduction

Cet article avait deux objectifs :

- premièrement, vérifier notre hypothèse selon laquelle la stabilité dans le temps de l'amplitude et de la phase de l'ASR, observée chez certains patients dans l'étude précédente, reflétait bien une dysfonction du système nerveux autonome. La diminution du gain du baroréflexe et de la variabilité de la fréquence cardiaque étant souvent utilisée comme indice de dysfonction autonome, nous avons donc cherché si les patients dits « stables » avaient un gain du baroréflexe et une amplitude de l'ASR plus faibles que les patients « instables ».
- deuxièmement, puisqu'il a été montré que la pression positive télé-expiratoire (PEEP) pouvait modifier ces deux indices d'efficience du système nerveux autonome au cours du SAOS ou de la BPCO, nous avons voulu vérifier si l'augmentation de la PEEP pouvait de même altérer gain du baroréflexe et variabilité cardiaque chez les patients de réanimation, la PEEP étant largement utilisée chez ces patients et recommandée dans la prise en charge des lésions pulmonaires aigues (24). Bien qu'un effet chronique bénéfique de la PEEP, dans le sens d'une amélioration de l'efficience du système nerveux autonome, ait été documenté au cours du SAOS et de la BPCO, nous escomptions, en aigu chez des patients de réanimation, des résultats différents. En effet, si la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque résulte bien d'une balance entre influences mécaniques et nerveuses centrales, cette étude explorait l'effet d'une augmentation des influences mécaniques (via la majoration de la PEEP). Notre hypothèse était donc que l'augmentation de la PEEP allait « contrecarrer » les influences nerveuses autonomes, diminuant le gain du baroréflexe et l'amplitude de l'ASR, et favorisant la stabilité de l'amplitude et de la phase de l'ASR dans le temps.

3.3.2 Manuscrit

Positive End-Expiratory Pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients

Andry Van de Louw, Claire Médigue, Yves Papelier and François Cottin

Publié dans :

Respiratory Research, 11:38, 2010

RESPIRATORY RESEARCH

RESEARCH Open Access

Positive End-Expiratory Pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients

Andry Van de Louw*[1,2], Claire Médigue[3], Yves Papelier[4] and François Cottin[1]

Abstract

Background: Baroreflex allows to reduce sudden rises or falls of arterial pressure through parallel RR interval fluctuations induced by autonomic nervous system. During spontaneous breathing, the application of positive end-expiratory pressure (PEEP) may affect the autonomic nervous system, as suggested by changes in baroreflex efficiency and RR variability. During mechanical ventilation, some patients have stable cardiorespiratory phase difference and high-frequency amplitude of RR variability (HF-RR amplitude) over time and others do not. Our first hypothesis was that a steady pattern could be associated with reduced baroreflex sensitivity and HF-RR amplitude, reflecting a blunted autonomic nervous function. Our second hypothesis was that PEEP, widely used in critical care patients, could affect their autonomic function, promoting both steady pattern and reduced baroreflex sensitivity.

Methods: We tested the effect of increasing PEEP from 5 to 10 cm H2O on the breathing variability of arterial pressure and RR intervals, and on the baroreflex. Invasive arterial pressure, ECG and ventilatory flow were recorded in 23 mechanically ventilated patients during 15 minutes for both PEEP levels. HF amplitude of RR and systolic blood pressure (SBP) time series and HF phase differences between RR, SBP and ventilatory signals were continuously computed by complex demodulation. Cross-spectral analysis was used to assess the coherence and gain functions between RR and SBP, yielding baroreflex-sensitivity indices.

Results: At PEEP 10, the 12 patients with a stable pattern had lower baroreflex gain and HF-RR amplitude of variability than the 11 other patients. Increasing PEEP was generally associated with a decreased baroreflex gain and a greater stability of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference. Four patients who exhibited a variable pattern at PEEP 5 became stable at PEEP 10. At PEEP 10, a stable pattern was associated with higher organ failure score and catecholamine dosage.

Conclusions: During mechanical ventilation, stable HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference over time reflect a blunted autonomic nervous function which might worsen as PEEP increases.

Background

Autonomic nervous system plays a crucial role in the maintenance of circulatory homeostasis. Several studies have documented the worse prognosis associated with autonomic dysfunction in sepsis [1], trauma [2] or multiple organ failure [3]. In order to assess the autonomic nervous function, these studies mainly investigated heart rate variability or baroreflex sensitivity. Baroreflex allows to compensate for sudden changes in arterial pressure, through baroreceptors activation and subsequent stimulation or inhibition of autonomic pathways located in the brainstem, which induce parallel changes in RR intervals [4].

Many factors may interfere with the autonomic nervous system in critical care patients, like significant comorbidities (diabetes mellitus [5], ischemic heart disease [6]), sedative [7] or vasoactive [8] drugs. During spontaneous breathing, the use of positive end-expiratory pressure (PEEP) may also affect the autonomic nervous system function, with conflicting results. PEEP increased the

* Correspondence: andry.vandelouw@ch-sud-francilien.fr
[1] Unité de Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice (INSERM 902/EA 3872, Genopole), ZAC du Bras de Fer, 3 bis impasse Christophe Colomb, 91000 Evry, France
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2010 Van de Louw et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/2.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

high frequency heart rate variability in congestive heart failure [9] and in patients with obstructive sleep apnea, with [10] or without [11] associated heart failure. The baroreflex sensitivity was acutely improved by PEEP in obstructive sleep apnea [12], but pressure levels > 10 cm H2O were associated with a decreased baroreflex sensitivity in healthy subjects [13]. In critical care patients, PEEP is also widely used during non-invasive or invasive mechanical ventilation. PEEP was recommended in the management of critical care patients with acute lung injury [14], in order to reduce the proportion of nonaerated lung and to improve arterial oxygenation. Nevertheless, its effect on autonomic nervous function has been poorly explored in mechanically ventilated patients.

During mechanical ventilation, we have recently observed that high-frequency amplitude of RR variability (HF-RR amplitude) and cardiorespiratory phase difference were very steady over time in some patients, and extremely variable in others [15]. Conversely, for systolic blood pressure (SBP), HF-SBP amplitude and phase were stable in all patients, with an inversion of SBP phase during the ventilator cycle compared to spontaneous breathing with negative inspiratory pressure. These findings suggested that the direct mechanical effect of intrathoracic positive pressure on SBP was the main determinant of SBP variability, whereas RR variability depended on both mechanical and autonomic nervous factors. By analogy to the arterial pressure, a stable pattern of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference could reflect a marked mechanical effect overwhelming a blunted autonomic nervous system function. Moreover, complexity of RR variability is controlled by the autonomic nervous system [16], and many pathological states are characterized by loss of autonomic tone as well as most markers of heart rate complexity [17]. Thus, the stable pattern that we have observed in some mechanically ventilated patients could be related to an autonomic dysfunction.

The first hypothesis of the present study was that a steady pattern of RR variability, in amplitude (HF-RR amplitude) and phase (cardiorespiratory phase difference) could be associated with reduced baroreflex sensitivity and mean HF-RR amplitude, reflecting a blunted autonomic nervous function. As PEEP has been shown to affect the autonomic nervous function in other settings, our second hypothesis was that increasing PEEP could further worsen the autonomic nervous function, promoting both steady pattern and reduced baroreflex sensitivity.

Methods

This prospective observational study was conducted between November 2007 and September 2008 in the 16-bed medical-surgical intensive care unit (ICU) of the Sud-Francilien General Hospital (Evry, France). The study protocol was approved by the ethics committee of the Francophone Society for Critical Care (CE-SRLF 08-273), who waived the need for written informed consent. Nevertheless, an information letter was given to the patients and/or close relatives, indicating the possibility for the patients to refuse the use of their data.

Inclusion criteria

According to the definition of the American-European Consensus Conference on acute respiratory distress syndrome [18], patients with acute lung injury (ALI) and for whom an increase in PEEP was prescribed by the attending physician were included. Increasing PEEP is recommended in the treatment of hypoxaemia [14] and is routinely prescribed in our ICU for ALI patients. ALI criteria were acute hypoxemia with a ratio of the partial pressure of arterial oxygen over the fraction of inspired oxygen (PaO_2/FiO_2) no greater than 300 mm Hg, bilateral infiltrates consistent with pulmonary oedema on a frontal chest radiograph, and either no clinical evidence of left atrial hypertension or (if measured) a pulmonary-artery wedge pressure no greater than 18 mm Hg. All the study patients received the same dosages of sedative drugs (midazolam and fentanyl) to tolerate mechanical ventilation. In addition, all were equipped with a radial or femoral artery catheter in order to continuously monitor arterial pressure.

Exclusion criteria

Patients who had pre-existing or new-onset cardiac arrhythmias, treatment with anti-arrhythmic drugs, incomplete adaptation to the ventilator, or no arterial catheter were not included.

Protocol

The patients were kept in a semi-recumbent position and left undisturbed, with no changes in ventilator parameters or medication during data collection. Ventilator settings were as follows: volume assist-control mode; tidal volume (Vt), 6 ml/kg ideal body weight; breathing rate, 20 cycles/minute; inspiratory/expiratory ratio, 1/2. FiO_2 was adjusted to maintain transcutaneous oxygen saturation in blood ≥ 94%. All patients were sedated with midazolam and fentanyl in dosages that were titrated to achieve an adequate adaptation to the ventilator settings. Age, gender, aetiology of ALI, SAPS II severity-of-illness score [19], duration of mechanical ventilation and ICU mortality were collected. At PEEP 10, SOFA (organ failure assessment score) [20], vasoactive drugs dosage, FiO_2, PaO2/FiO_2 ratio and PaCO2 were also recorded.

Signal acquisition

We performed two signal acquisitions for each patient. The first one was carried out at a PEEP of 5 cm H2O and,

after a stabilization period of at least 30 minutes, the second one was carried out at a PEEP of 10 cm H2O. These two levels of PEEP were selected in order to provide a range (5-10 cm H2O) large enough to evidence significant differences and to limit the possible deleterious effects of higher PEEP levels [21]. For each signal acquisition, one-lead electrocardiogram (ECG), arterial pressure, and respiratory flow signals were recorded over a 15-min period using a Biopac 100 system (Biopac systems, Goleta, CA, USA). The respiratory flow was measured with a Hans-Rudolph pneumotachograph (Hans Rudolph Inc, Shawnee, KS, USA) connected to a differential pressure transducer (Validyne MP-45; Validyne, Northridge, CA, USA) and an electronic flow integrator (Validyne MC 1-3; Validyne, Northridge, CA, USA). All data were sampled at 1000 Hz and stored on a hard-disk. The data were acquired for all the patients at the same time of the day to ensure comparable circadian influence.

Signal analysis

Raw data processing Signal processing was performed using the Scicos-Scilab and Matlab environments at the French National Institute for Research in Computer Science and Control (INRIA -Sisyphe team). For each 15-min recording, the first and last 100 seconds were removed to avoid border effects of signal processing methods. As very few extra-systolic beats or artifact periods were observed, they were not corrected but discarded from the analysis. Thus, 700-second artifact-free periods were available from most of the patients. RR and SBP time series were extracted from ECG and BP raw signals: ECG and BP were multiplied by a parabolic signal, adapted to the QRS/systolic pressure width, along successive windowing epochs. This parabolic fitting enhances their maximal values and minimizes their lower values, improving the detection of the R peak from the ECG and of the systolic value from the BP signal [22]. Vt was computed with Chart5 soft (Chart5, v5.5, ADInstruments, AUS) by integrating the respiratory flow signal after calibration, as previously described [23]. All series (RR, SBP and Vt) were resampled at 4 Hz, by the interpolation of a third order spline function to obtain equidistant data. The series were then analyzed using the following time and frequency methods.

Assessing the phase difference between cardiovascular and respiratory signals and the instantaneous breathing amplitude of RR and SBP series ***a) Complex DeModulation (CDM) parameters***

The CDM, a time-local version of harmonic analysis, has been used to measure cardiovascular and respiratory interactions [24-27]. CDM provides an instantaneous and continuous assessment of the amplitude (HF-CDM), frequency, and phase of RR and SBP variabilities with breathing. To reduce noise and to obtain a monocomponent signal, cardiovascular series were first filtered through a narrow band-pass filter centered on the breathing frequency (0.30 - 0.36 Hz). This narrow band differed from the conventional HF band (0.15-0.4 Hz) defined by the Task Force [28]: in healthy individuals breathing spontaneously, breathing frequency can change and the HF range was defined from 0.15 to 0.4 Hz to ensure that the breathing cardiovascular variability peak was contained in the HF range. In our study, tidal volume was delivered by the ventilator at a strictly constant frequency (0.33 Hz). This allows us to determine a narrow band around this central frequency, which contains nearly all the respiratory oscillations and only them, avoiding noise or spectral activity different from them, and providing more accurate data than the classical range [27]. The instantaneous delay between cardiovascular and respiratory phases was assessed based on the actual modulating breathing frequency [26,27].

b) Choice of a robust criterion for the classification into two groups, stable versus unstable

As previously defined [15], the classification was first based on a qualitative visual estimation of two patterns of stability for HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference over time, and was secondarily confirmed by a quantitative estimation.

Stability could be estimated by standard-deviation (SD) of parameters and also by remarkable values such as: amplitude of the maximum drift of cardiorespiratory phase difference, percentage of time spent below a threshold for HF-RR amplitude.

All these parameters being strongly correlated (phase is arctan of amplitude, mean r = 0.9), a single criterion has been chosen, according to HF-RR amplitude rather than cardiorespiratory phase difference. Indeed, diminutions/disappearances of HF-RR amplitude were always associated with cardiorespiratory phase changes whereas the inverse proposition was not always verified [27]. The percentage of time spent below a threshold was preferred to SD because it gave priority to diminutions/disappearances of respiratory oscillations. The threshold value, fixed to 50% of the mean HF-RR amplitude for the whole period, seemed to be a good compromise, comforted by strongly significant differences of all parameters between the two groups.

Therefore, patients with HF-RR amplitude never decreasing below this threshold were defined as stable, whereas patients who exhibited falls of HR-RR amplitude below the threshold were defined as unstable.

Assessing baroreflex sensitivity (BRS) The smoothed power spectral density (SPSD) was used to quantify local SBP and RR respiratory variabilities, which served to assess baroreflex sensitivity. SPSD has been already described [26,27]. SPSD was applied to successive 64-point Hanning windows (16 sec, therefore containing 5 respiratory oscillations) for each cardiovascular series.

Spectral power was computed in the same high-frequency (HF) band as for CDM analysis, by integrating the power spectral density in the RR and SBP spectra.

A cross spectral analysis was applied to RR and SBP spectra to compute the Coherence and Transfer functions [26,27]. The spectral BRS is supported by the hypothesis of a linear relation between the input (BP) and output (RR) of the model. The degree of linearity between the two signals is estimated by the value of the Coherence function. It was accepted that RR and SBP spectra had a reliable linear relationship when the coherence index was higher than 0.5 [29,30].

The averaged spectral gain in the HF band was the modulus of the transfer function between the RR and SBP spectra [31,32].

Statistical analysis

All results were reported as means ± SEM when normality has been checked, as median (25-75 percentile) values otherwise. The normality of the data was checked with a Kolmogorov-Smirnov test. To compare PEEP 5 versus PEEP 10 in all subjects, paired tests were applied: the parametric t-test (one way repeated Anova measures) in case of normality, the non parametric Wilcoxon test (repeated measures on ranks) otherwise. To compare the two groups at PEEP 10, unpaired tests were applied: the parametric t-test in case of normality, the non parametric Mann-Whitney rank sum test otherwise.

Results

Patients

We included 23 patients (15 men and 8 women). ALI was due to aspiration pneumonia (10 patients), community acquired pneumonia (3 patients), peritonitis (5 patients), severe acute pancreatitis (2 patients), hemorrhagic shock (2 patients) and necrotizing cellulitis (1 patient). 16 patients received vasoactive drugs and 12 died in the ICU. Characteristics of the patients were summarized in Table 1. Among the data recorded, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score and vasoactive drug dosage were significantly higher in the stable group compared with the unstable one. The other parameters did not differ between the two groups.

Autonomic nervous differences between stable and unstable groups at PEEP 10

Baroreflex sensitivity (Table 2 and Figure 1)

The spectral gain was lower in the stable group, because HF-RR spectral density was lower, whereas HF-SBP spectral density was not different. The percentage of time, in number of 16-second epochs, with a coherence greater than 0.5 between the RR and SBP spectra (allowing the gain calculation), and the spectral coherence itself were higher for the stable group.

At PEEP 10, the stable group had lower mean RR interval (Table 3) and mean arterial pressure (47 ± 4 versus 71 ± 6 mmHg, p = 0.003) than the unstable group.

RR variability: HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference over time (Table 3)

Mean HF-RR amplitude was lower in the stable group, even if normalized by the RR interval, as previously suggested [33]. HF-RR amplitude was steadier over time in the stable group, as reflected by lower standard deviation and lower time below the 50% threshold of the mean value. Cardiorespiratory phase difference was also steadier in the stable group, with lower standard deviation and lower maximal drift (Figure 1).

Effects of PEEP change in the whole population

Baroreflex sensitivity (Figure 2)

The baroreflex gain was lower at PEEP 10 than at PEEP 5 (1.13 (0.51-3.10) vs 1.94 (0.64-3.86) ms/mmHg; p = 0.005). It was due to the increase in HF-SBP spectral density (1120 (576-3752) vs 771 (421-2975) $mmHg^2$; p = 0.007) whereas HF-RR spectral density remained unchanged (1997 (675-10367) vs 2046 (816-8726) ms^2; p = 0.5). The percentage of time, in the number of 16-second epochs, with a coherence between SBP and RR spectra lower than 0.5 (precluding the calculation of baroreflex gain) was significantly lower at PEEP 10 than at PEEP 5 (18.01 ± 4.04% vs 26.96 ± 4.71%; p = 0.04). Neither mean raw RR (650 (498-758) vs 592 (504-775) ms; p = 0.5), nor mean raw SBP (114 (102-131) vs 115 (102-130) mmHg; p = 0.2) differed from PEEP 5 to PEEP 10.

RR variability: HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference over time

Mean HF-RR amplitude did not differ between PEEP 5 and PEEP 10 (2.19 (1.20-3.43) vs 1.94 (1.20-3.50) ms; p = 0.5), that is in agreement with HF RR spectral density results. Nevertheless, time-variations of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference strongly differed between PEEP 5 and PEEP 10 (Figure 3). The lower percentage of time spent below the threshold (5.2 (0.0-16.4) % at PEEP 5 vs 0.0 (0.0-7.8) % at PEEP 10; p = 0.02) reflected a greater stability of HF-RR amplitude at PEEP 10. The cardiorespiratory phase difference was also more stable over time at PEEP 10 than at PEEP 5, as reflected by a lower standard-deviation (0.26 (0.13-0.77) vs 0.43 (0.14-0.75) rad; p = 0.05) and a lower maximal drift (0.68 (0.42-2.66) vs 1.53 (0.73-3.44) rad; p = 0.007).

At PEEP 5, 15 patients were in the unstable group and 8 in the stable group. At PEEP 10, 11 patients were in the unstable group (all of them were already in this group at PEEP 5) and 12 in the stable group. Thus, the general stabilizing effect of increasing PEEP on HF RR variability was especially pronounced in four patients and reflected by their transfer from unstable to stable group. Figure 3 represented one of those patients, who exhibited highly

Table 1: Characteristics of the patients and comparison between the two groups (unstable *vs* stable) at PEEP 10.

Parameters	All patients (n = 23)	Unstable group (n = 11)	Stable group (n = 12)	p (unstable vs stable group)
Age (years)	55 (49-61)	53 (49-60)	56 (49-61)	0.90
SAPS II	61 (49-75)	58 (46-61)	71 (53-79)	0.13
Duration of mechanical ventilation (days)	12 (7-15)	12.0 (6.5-21.8)	12.5 (9.5-15.0)	0.74
PaO_2/FiO_2	210 (150-293)	242 (154-375)	175 (150-266)	0.48
FiO_2 (%)	50 (40-60)	45 (36-59)	50 (40-70)	0.54
$PaCO_2$ (mmHg)	39 (37-45)	40 (37-44)	38 (36-46)	0.76
SOFA score	9.0 (6.3-11.8)	7.0 (5.3-10.0)	10.5 (7.5-14.5)	0.04
Vasoactive drugs dosage ($\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$)	0.25 (0.00-0.35)	0.13 (0.00-0.25)	0.32 (0.22-0.78)	0.03

All results were reported as median (25-75 percentile) values. PaO_2/FiO_2, FiO_2, $PaCO_2$, SOFA score and vasoactive drugs dosage were collected at PEEP 10. SOFA score and vasoactive drugs dosage were significantly higher in the stable group.

variable cardiorespiratory phase difference and HF-RR amplitude at PEEP 5, those parameters becoming more stable at PEEP 10, and even very stable for the phase difference.

Discussion

Main findings

In a previous study [15], we have observed that some mechanically ventilated patients had variable HF amplitude of RR variability and cardiorespiratory phase difference over time, and others did not. We hypothesized that a stable pattern could reflect a blunted autonomic nervous function. The present study has shown that patients with stable HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference had lower baroreflex gain and lower mean HF-RR amplitude, suggesting an altered autonomic nervous function. Moreover, as PEEP has been shown to affect the autonomic nervous system in other settings, we also hypothesized that increasing PEEP could worsen the autonomic nervous function in mechanically ventilated patients. The present study has confirmed that increasing PEEP may decrease the baroreflex sensitivity and promote the stability of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference over time, two conditions associated with a blunted autonomic nervous function, as demonstrated above.

Autonomic nervous system in critical care patients

HF RR variability and baroreflex gain have been frequently used to assess the autonomic nervous system in critical care patients [34,35], although the value of cardiovascular variability as an index of autonomic control of circulation remains controversial [36]. In critical care patients, a reduced RR variability has been already demonstrated in septic shock [1], trauma [2], acute brain injury [37] or multiple organ failure [3,34], and has been often interpreted as an autonomic dysfunction. But our study is the first to investigate the temporal changes of RR variability, in amplitude as well as in phase, and to show that monotonous phase and amplitude of RR variability might be associated with altered autonomic function. Thus, the temporal assessment of RR variability could provide a non-invasive index of autonomic nervous function. That is clinically relevant, because a real-time monitoring of RR variability is now available [38] and because autonomic dysfunction has been shown to increase the mortality of multiorgan failure patients [34]. Nevertheless, this real-time monitoring is not yet usually employed, and its feasibility remains to be demonstrated, because there are potential limitations, like signal artefacts or extrasystolic beats.

In our study, autonomic dysfunction occurred in approximately half of critically ill, mechanically ventilated patients. Few authors reported the prevalence of autonomic disorders in critical care patients, because of the lack of clear diagnostic criteria. Nevertheless, our results are in accordance with a study on 1425 trauma patients, which reported that 56% of the patients exhibited autonomic dysfunction [2]. Our population was relatively heterogeneous in terms of age, gender or comorbidities and this might have affect the occurrence of autonomic dysfunction, but we believe that such a high prevalence was most likely due to the acute illness. Thirteen of the 23 patients suffered from pneumonia. To our knowledge, there is no report of a higher prevalence of autonomic dysfunction in pneumonia, but most of these patients also had signs of sepsis and/or septic shock, two conditions well known to be associated with autonomic disorders [1].

Effects of mechanical ventilation on the autonomic nervous system

During spontaneous breathing, many ventilatory parameters may affect the autonomic nervous system. For example,

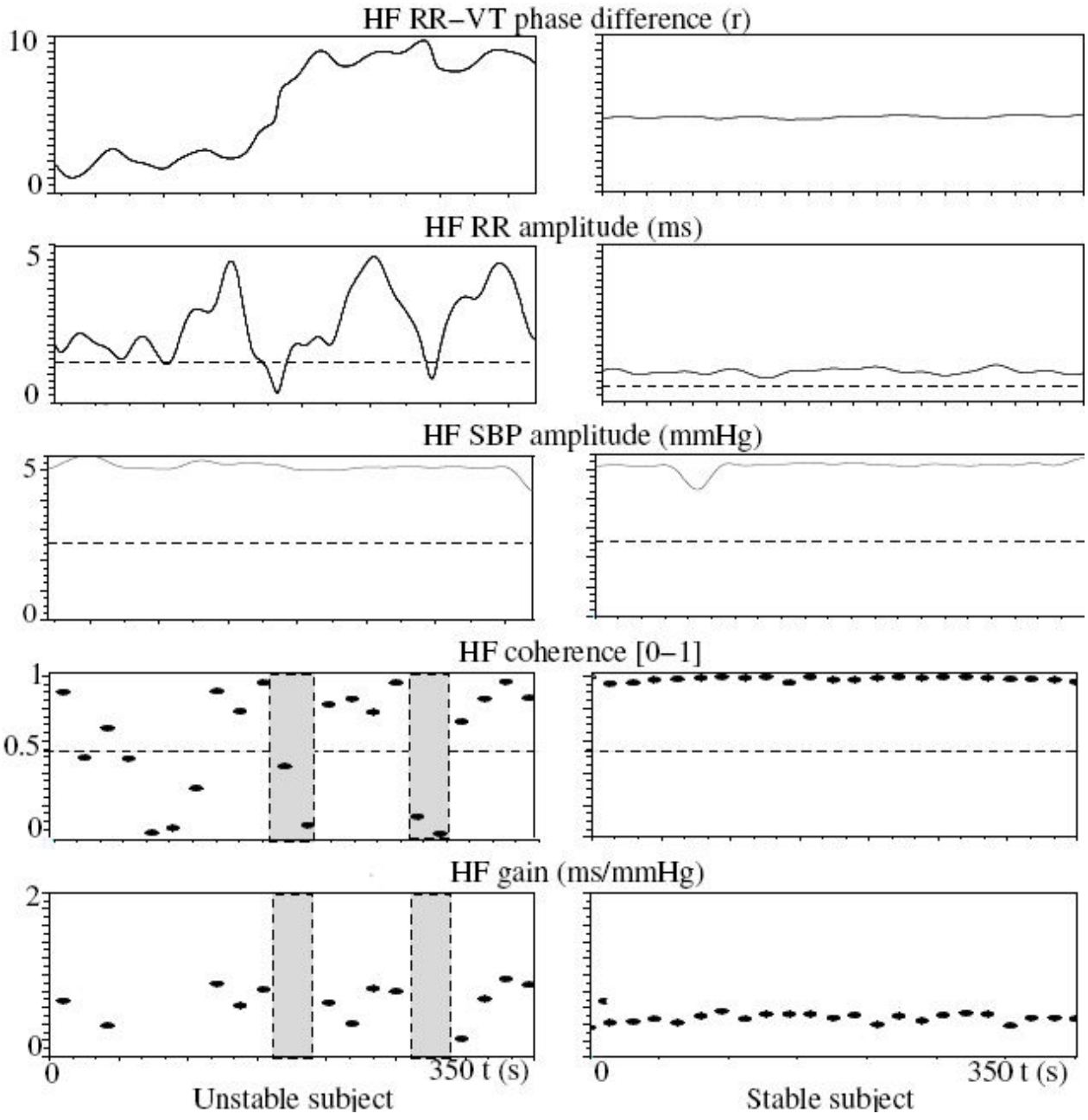


Figure 1 Comparison between an unstable and a stable subject at PEEP 10, through significant spectral (summarized in Table 2) and CDM (summarized in Table 3) parameters. At the top, solid lines represented the CDM instantaneous parameters (HF-RR phase and amplitude). At the bottom, each dot represented an averaged value over 16 seconds, from the spectral gain method. The CDM method revealed a greater variability in HF-RR phase and amplitude in the unstable group, with great phase drifts and time spent below the amplitude threshold (dashed line). The spectral gain method revealed a higher gain in the unstable group, due to a greater HF-RR spectral density (close to the HF-RR CDM amplitude). The grey bands represented Fast Fourier Transform epochs with no efficient gain, corresponding to losses of CDM HF-RR amplitude, explaining the great correlation between the two following parameters: the percentage of time (in seconds) spent under an amplitude threshold provided by the CDM and the percentage of time (in epochs of 16 seconds) spent with a coherence value below 0.5.

HF-RR amplitude increases when tidal volume increases or when breathing frequency decreases [39]. PaCO2 [40] or inspiratory-to-expiratory ratio [41] may also affect RR variability. In our study, ventilator settings were therefore standardized (except for the PEEP level) to ensure comparable influence on autonomic nervous function. We also checked that PaCO2 was not different between the two groups.

Table 2: Comparison of the spectral gain parameters between the two groups of patients (unstable *vs* stable) at PEEP 10.

Spectral components	Unstable group (n = 11)	Stable group (n = 12)	p value
HF-RR spectral density (ms^2)	6328 (2277-29222)	722 (457-1798)	0.003
HF-SBP spectral density ($mmHg^2$)	1048 (496-4279)	1963 (851-3613)	0.3
Spectral gain (ms/mmHg)	3.03 (1.18-6.16)	0.59 (0.33-1.42)	0.01
Spectral coherence (0-1)	0.81 ± 0.02	0.93 ± 0.01	0.001
% time with coherence < 0.5	33.33 (20.64- 42.60)	0.00 (0.00-7.07)	0.006

All results were reported as means ± SEM when normality has been checked, as median (25-75 percentile) values otherwise. For each patient, the resulting spectral components values (except the last line, % time with coherence < 0.5) were the mean of the successive 16-second epoch values, when the spectral coherence between RR and SBP was greater than 0.5, allowing the gain analysis. The gain value was lower in the stable group, due to the decrease in HF-RR spectral density, whereas the spectral coherence was greater and the percentage of time with coherence < 0.5 was lower.

By contrast, the effect of mechanical, positive pressure ventilation on the autonomic nervous system was scarcely explored, especially in critical care patients. In two studies of low-risk patients under general anaesthesia, reversal of the phase of respiratory sinus arrhythmia was noted in 26 of 28 [42] and 3 of 10 patients [43], respectively. In critical care patients, our study previously reported extremely variable phases of respiratory sinus arrhythmia [15].

Focusing on the effect of PEEP, modulation of autonomic nervous function, and especially of the baroreflex gain, has been already described, but with conflicting results and never in critical care patients. In healthy subjects, several authors [44,45] observed an enhancement of the HF index of the spectral baroreflex gain at a PEEP of 5 mbar, compared to control subjects breathing without positive pressure. On the other hand, Valipour [13], using the sequence method, described a decline in the mean slope of spontaneous baroreceptor sequences at pressure levels > 10 cmH2O, compared to lower pressure levels (0, 3 or 5 cmH2O). Significant increases in the baroreflex gain were also described with PEEP in severe obstructive sleep apnea, with [46] or without [12] heart failure, and in snorers [47]. In critical care, mechanically ventilated patients, we observed a decrease in baroreflex sensitivity with increasing PEEP. These discrepancies could be explained by very different populations. Indeed, mean values of the baroreflex gain in the present study were lower than those of the above studies.

Autonomic dysfunction: pathophysiological aspects

Healthy physiologic systems exhibit marked signal variability, while diseased systems show a loss of variability [37]. This "decomplexification" process has been linked to the severity and outcome of critical illness [37], and we suggest that excessively stable pattern of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference could reflect

Table 3: Comparison of the RR HF-CDM parameters between the two groups of patients (unstable *vs* stable) at PEEP 10.

RR series	Parameters	Unstable group (n = 11)	Stable group (n = 12)	p value
Raw RR	mean value (ms)	777 (613-911)	551 (473-600)	0.004
HF-CDM amplitude	mean value (ms)	3.04 (1.91-7.17)	1.33 (1.10-1.98)	0.007
	lnHF/RR (ms/s)	1.42 (0.80-2.18)	0.54 (0.15-1.28)	0.05
	SD (ms)	1.21 (0.81-2.03)	0.14 (0.09-0.30)	0.001
	time below threshold[a] (%)	8.37 (4.50-11.92)	0.00 (0.00-0.00)	0.001
HF-CDM phase	SD (rad)	0.80 (0.35-2.42)	0.13 (0.08-0.22)	0.001
	maximal drift (rad)	2.76 (0.78-6.17)	0.44 (0.29-0.679)	0.001

All results were reported as means ± SEM when normality has been checked, as median (25-75 percentile) values otherwise. [a]: percentage of time spent with HF amplitude below 50% of the mean HF amplitude for the individual patient. For each patient, the resulting parameter values were the average of the beat-to-beat values over the analysis period. Mean RR and HF amplitude were lower in the stable group. The two parameters related to the variability of HF amplitude (standard-deviation and time spent below the threshold of amplitude) were lower in this group, reflecting a more stable HF amplitude over time. The two parameters related to the variability of the HF-RR/ventilation phase difference (standard-deviation and maximal drifts) were lower in the stable group, reflecting a more stable RR/ventilation phase difference over time.

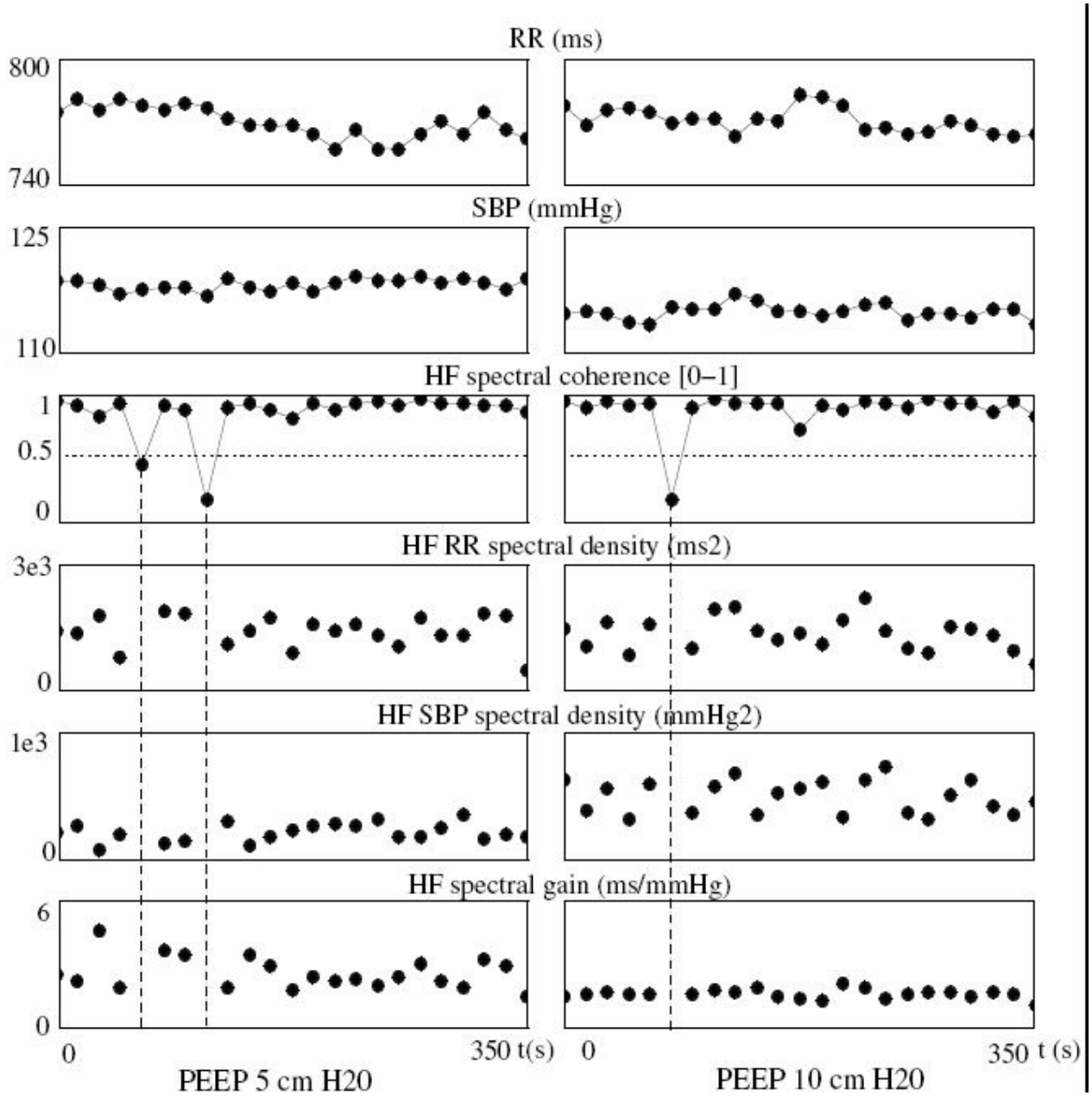


Figure 2 Comparison of the spectral gain parameters between PEEP 5 and PEEP 10, in one subject, representative of the mean behavior of all patients. Each dot represented an averaged value over 16 seconds. Raw RR and SBP remained at the same level, while the gain was lower at PEEP 10, due to the increase in SBP spectral density. The mean coherence value and the percentage of time (in number of 16-second epochs) with coherence under 0.5 did not significantly differ between PEEP 5 and PEEP 10. Dashed lines showed 3 epochs with low coherence, discarding them from the analysis.

a decomplexification of cardiorespiratory interactions in our patients. This increased regularity could result from an uncoupling process. Indeed, it has been suggested that healthy organs behave as biological oscillators which couple to one another through a communications network including neural, humoral and cytokines components [48]. Diseased states would be associated with an uncoupling of these oscillators and an increased regularity of each oscillator (for example, an increased RR regularity). In critical care patients, uncoupling has been involved in multiple organ dysfunction syndrome [48], acute brain injury [49] or septic shock [50].

Several authors have emphasized the interactions between the central nervous system (including autonomic nervous centers) and other parts of the communications network mentioned above. Tight relations exist

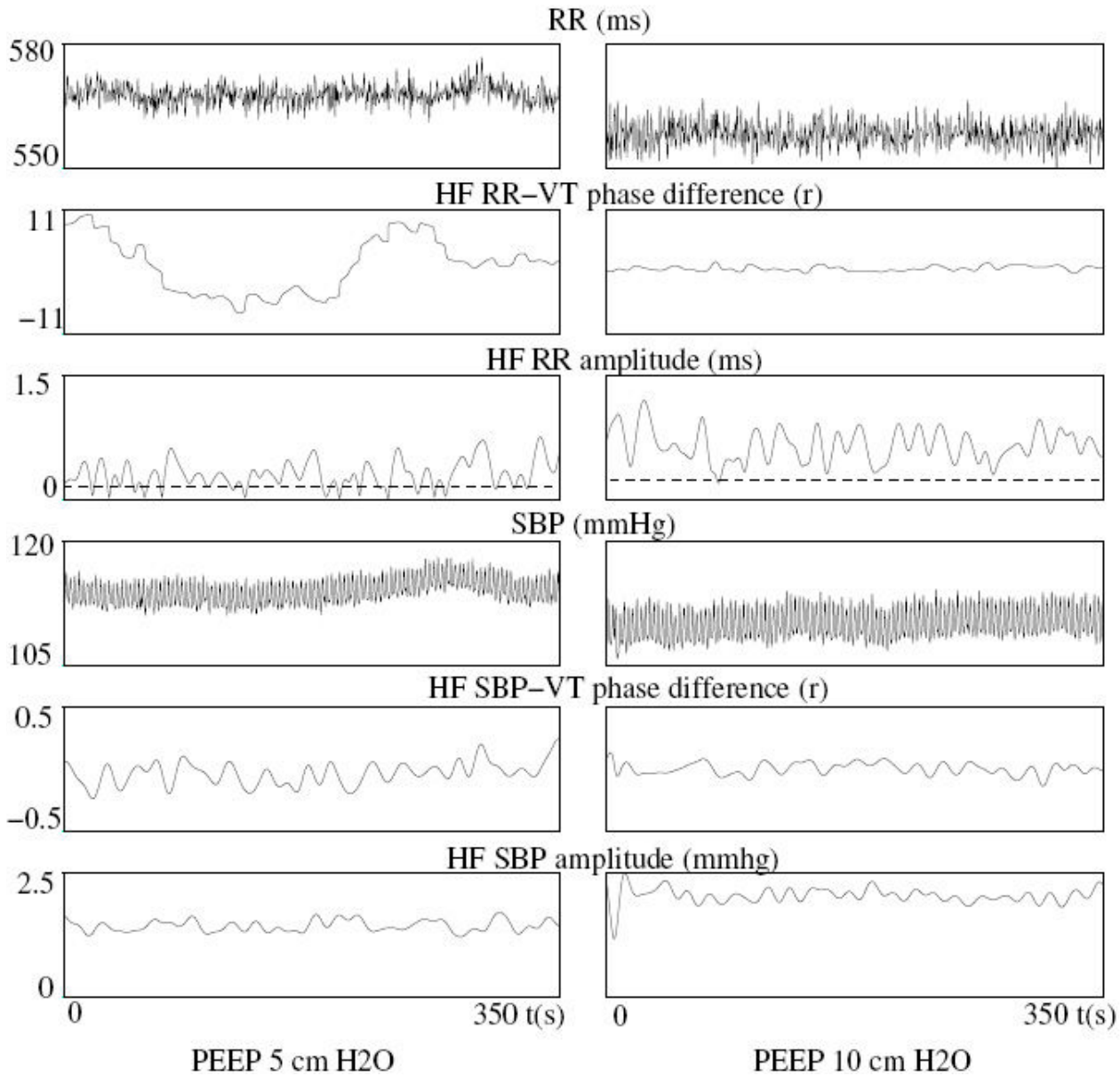


Figure 3 Comparison of the CDM parameters between PEEP 5 and PEEP 10 in a subject representative of the mean behavior of all patients. This subject exhibited great differences as he was classified in the unstable group at PEEP 5 and reclassified in the stable group at PEEP 10. So, the figure mainly focused on the greater variability of the HF phase and amplitude of RR and SBP, at PEEP 5. This greater variability was estimated by the standard-deviation of the time series, the maximal drift of the phase, the percentage of time spent below the amplitude threshold (dashed line).

between immune and central nervous system [51]: during an injury or infection, brainstem centers receive sensory inputs from the immune system through humoral (circulating cytokines) and neural (afferent vagus nerve) routes, and may adjust the immune response through neuroendocrine pathways or hard wired connections. Indeed, the stimulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis exerts strong anti-inflammatory effects, as well as efferent vagal activation (release of acetylcholine by postganglionic neurons inhibits the release of pro-inflammatory cytokines by immune cells) [51]. Interactions between autonomic nervous system and endothelial function have been also described [52], involving oxidative stress, nitric oxide, insulin resistance or platelet activation. In critical care patients, most parts of this complex network are disturbed and could contribute to the autonomic dysfunction.

Many other factors present in critical care patients may interfere with the autonomic nervous system. Among sedative drugs, propofol has been shown to decrease the slope of baroreflex [7], whereas benzodiazepines decreased the high-frequency RR variability [53]. In septic shock, baroreflex gain and low-frequency/high-frequency ratio of RR variability were correlated with plasma norepinephrine levels [1]. These findings suggest a direct effect of administered vasoactive drugs on autonomic nervous system, although the administration of epinephrine or norepinephrine in healthy subjects has failed to demonstrate a change in baroreflex gain or RR variability [54]. Lastly, oxygenation status might also be involved, as hypoxemia has been shown to decrease the baroreflex gain in healthy volunteers [55] and the RR variability in chronic obstructive pulmonary disease [56]. But hypoxemia is unlikely to explain our results. Indeed, our patients, although suffering from acute lung injury, were not hypoxemic because FiO2 was adjusted to ensure safe PaO2 values.

Differentiation between the two groups

We believe that an independent autonomic function likely of central origin, not coordinated with the mechanical ventilation, could still exist in some critical care, mechanically ventilated patients (unstable group) and not in others (stable group). This could account for the sudden shifts of HF-RR phase and amplitude observed in the unstable group. Interestingly, we have observed significantly lower RR interval and mean arterial pressure at PEEP 10 in patients belonging to the stable group, compared with those from the unstable group. These results might suggest that patients of the stable group were more hypovolemic and thus more affected by increasing PEEP. Indeed, in this group, PEEP 10 induced a decrease in arterial pressure (through a plausible reduced left ventricular stroke volume [57]) and a compensatory decrease in RR intervals, whereas no RR or arterial pressure variation was observed in the unstable group. Decreased RR intervals and arterial pressure were well described in hypovolemic humans [58], and PEEP-induced hemodynamic changes have been proposed as indicators of hypovolemia [57]. Nevertheless, the hypothesis that stable cardiorespiratory phase difference and HF-RR amplitude, which characterized the stable group, could be associated with hypovolemic states would need further confirmation. Indeed, another explanation for the shorter RR interval in the stable group at PEEP 10 could be the loss of autonomic (vagal) function.

Interestingly, 4 patients had an unstable pattern of variability at PEEP 5, which became stable at PEEP 10. To our knowledge, this observation that some mechanically ventilated patients might have independent autonomic function at PEEP 5 and will lose it at PEEP 10 has never been described, and is clinically relevant because of the prognostic value of the autonomic dysfunction [34]. PEEP is widely used and recommended [14] in the management of critical care patients with acute lung injury, in order to reduce the proportion of nonaerated lung and to improve arterial oxygenation. Deleterious effects of PEEP are well known, like circulatory depression [59], increased pulmonary edema [60] and overdistension [21], but its effect on autonomic nervous system has been poorly explored in critical care patients. An animal study on acute brain damaged rabbits has described a depressed autonomic nervous activity induced by PEEP [61], but our study is the first to present similar results in patients.

Limitations of the study

A limitation of our study was the lack of data related to the response to PEEP in terms of respiratory mechanics and gas exchange. Indeed, data on respiratory mechanics would have allowed checking the increased mechanical constraint induced at PEEP 10. Gas exchange measurements would have allowed investigating other factors known to affect RR variability, like PaCO2 or chemoreflex. These parameters were not recorded in the present study, because our objective was only to assess whether increasing PEEP could affect RR variability and baroreflex, and not to investigate the mechanisms responsible for this effect, whatever they were (direct mechanical effect, change in PaCO2 or PaO2, etc...). Therefore, we believe that the lack of respiratory mechanics and gas exchange does not question the reliability of our results.

Another limitation was that we failed to demonstrate an impact of the steady pattern of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference on mortality. The stable group had significantly higher SOFA score and vasoactive drugs dosage compared with the unstable one, strongly suggesting an increased severity. Although the mortality rates did not differ between the two groups, the study was not designed to assess the prognosis. A larger study would be interesting in order to confirm an impact on mortality.

Conclusions

In critical care, mechanically ventilated patients, time-variations of HF-RR amplitude and cardiorespiratory phase difference could reflect the autonomic nervous system function. A steady pattern was associated with decreased baroreflex sensitivity and RR variability, suggesting impaired autonomic nervous system. Increasing PEEP reduced the baroreflex sensitivity, promoted a steady pattern, and could therefore alter the autonomic nervous function in these patients.

List Of Abbreviations Used

RR: intervals between consecutive R waves on the electrocardiogram; PEEP: positive end-expiratory pressure; HF: high-frequency; ECG: electrocardiogram; SBP: sys-

tolic blood pressure; ICU: intensive care unit; ALI: acute lung injury; Vt: tidal volume; FiO2: inspired oxygen fraction; SAPS: simplified acute physiology score; SOFA: sequential organ failure assessment score; PaO2: oxygen partial pressure in arterial blood; PCO2: carbon dioxide partial pressure in arterial blood; BP: blood pressure; CDM: complex demodulation; RSA: respiratory sinus arrhythmia; BRS: baroreflex sensitivity

Competing interests
The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions
AVDL conceived the study, acquired the data of patients and drafted part of the manuscript. CM carried out the signal analysis, performed the statistical analysis and drafted part of the manuscript. YP and FC participated in the design of the study and in the interpretation of the results. FC was responsible for study coordination. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements
We thank Richard James, English teacher at INRIA (Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique) for English language corrections and suggestions. We are indebted to Professor Laurent Brochard (Intensive Care Unit, Henri Mondor Hospital, Paris) for his helpful suggestions.

Author Details
[1]Unité de Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice (INSERM 902/EA 3872, Genopole), ZAC du Bras de Fer, 3 bis impasse Christophe Colomb, 91000 Evry, France, [2]Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Quartier du Canal, Courcouronnes, 91014 Evry, France, [3]Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique, Domaine de Voluceau, Rocquencourt, 78153 Le Chesnay, France and [4]EA 3544, EFM, Hôpital Antoine Béclère, 92141 Clamart, France

Received: 12 November 2009 Accepted: 19 April 2010
Published: 19 April 2010

References

1. Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P: **Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock; a spectral analysis approach.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160:**458-465.
2. Morris JA, Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell FE Jr, Williams AE, Cao H, Jenkins JM: **Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1425 trauma patients.** *J Trauma* 2006, **60:**1165-1174.
3. Papaioannou VE, Maglaveras N, Houvarda I, Antoniadou E, Vretzakis G: **Investigation of altered heart rate variability, nonlinear properties of heart rate signals, and organ dysfunction longitudinally over time in intensive care unit patients.** *J Crit Care* 2006, **21(1):**95-103.
4. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G: **Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications.** *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008, **13(2):**191-207.
5. Manzella D, Paolisso G: **Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus.** *Clin Sci (Lond)* 2005, **108(2):**93-99.
6. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ, ATRAMI Investigators: **Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials.** *Circulation* 2001, **103(16):**2072-2077.
7. Ebert TJ: **Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans.** *Anesthesiology* 2005, **103(1):**20-24.
8. Jordan J, Tank J, Shannon JR, Diedrich A, Lipp A, Schröder C, Arnold G, Sharma AM, Biaggioni I, Robertson D, Luft FC: **Baroreflex buffering and susceptibility to vasoactive drugs.** *Circulation* 2002, **105(12):**1459-1464.
9. Butler GC, Naughton MT, Rahman MA, Bradley TD, Floras JS: **Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 1995, **25(3):**672-679.
10. Gilman MP, Floras JS, Usui K, Kaneko Y, Leung RS, Bradley TD: **Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea.** *Clin Sci (Lond)* 2008, **114(3):**243-249.
11. Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sassoon CS: **Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164(5):**807-812.
12. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Castiglioni P, Marrone O, Romano S, Salvaggio A, Mancia G, Bonsignore G, Di Rienzo M: **Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP.** *Eur Respir J* 2006, **27(1):**128-135.
13. Valipour A, Schneider F, Kössler W, Saliba S, Burghuber OC: **Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure.** *J Appl Physiol* 2005, **99(6):**2137-2143.
14. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: **Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 2004, **351(4):**327-336.
15. Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y, Cottin F: **Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008, **295(6):**R1934-1940.
16. Porta A, Gnecchi-Ruscone T, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N: **Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt.** *J Appl Physiol* 2007, **103(4):**1143-1149.
17. Seely AJ, Macklem PT: **Complex systems and the technology of variability analysis.** *Crit Care* 2004, **8(6):**R367-384.
18. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: **The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149:**818-824.
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: **A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.** *JAMA* 1993, **270(24):**2957-2963.
20. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: **Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Crit Care Med* 1998, **26(11):**1793-1800.
21. Villar J, Herrera-Abreu MT, Valladares F, Muros M, Pérez-Méndez L, Flores C, Kacmarek RM: **Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure.** *Anesthesiology* 2009, **110(6):**1341-1347.
22. Zhang Q, Illanes Manriquez A, Médigue C, Papelier Y, Sorine M: **An algorithm for robust and efficient location of T-wave ends in electrocardiograms.** *IEEE Trans Biomed Eng* 2006, **53(12 Pt 1):**2544-2552.
23. Mateika JH, Omran Q, Rowley JA, Zhou XS, Diamond MP, Badr MS: **Treatment with leuprolide acetate decreases the threshold of the ventilatory response to carbon dioxide in healthy males.** *J Physiol* 2004, **561(Pt 2):**637-646.
24. Cottin F, Médigue C, Leprêtre PM, Papelier Y, Koralsztein JP, Billat V: **Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold.** *Med Sci Sports Exerc* 2004, **36(4):**594-600.
25. Hayano J, Taylor JA, Mukai S, Okada A, Watanabe Y, Takata K, Fujinami T: **Assessment of frequency shifts in R-R interval variability and respiration with complex demodulation.** *J Appl Physiol* 1994, **77(6):**2879-2888.
26. Mangin L, Monti A, Médigue C: **Cardiorespiratory system dynamics in chronic heart failure.** *European Journal of Heart Failure* 2002, **5:**617-625.
27. Monti A, Médigue C, Mangin L: **Instantaneous parameter estimation in cardiovascular time series by harmonic and time-frequency analysis.** *IEEE trans Biomed Eng* 2002, **49(12):**1547-1556.
28. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: **Heart rate variability: Standards of measurement, Physiological Interpretation, and clinical use.** *Circulation* 1996, **93:**1043-1065.
29. De Boer RW, Karemaker JM, Strackee J: **Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach.** *Med Biol Eng Comput* 1985, **23(4):**352-358.

30. Taylor JA, Eckberg DL: **Fundamental relations between short-term RR interval and arterial blood pressure oscillations in humans.** *Circulation* 1996, **93:**1527-1532.
31. Maestri R, Pinna GD, Mortara A, La Rovere MT, Tavazzi L: **Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients; comparison of spectral and phenylephrine techniques.** *J Am Coll Cardiol* 1998, **31:**344-351.
32. Mangin L, Monti A, Médigue C, Macquin-Mavier I, Lopes M, Gueret P, Castaigne A, Swynghedauw B, Mansier P: **Altered baroreflex gain during voluntary breathing in chronic heart failure.** *Eur J Heart Fail* 2001, **3(2):**189-195.
33. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV, Tulppo MP: **Saturation of high-frequency oscillations of R-R intervals in healthy subjects and patients after acute myocardial infarction during ambulatory conditions.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, **287(5):**H1921-1927.
34. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K: **Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups.** *Crit Care Med* 2005, **33(9):**1994-2002.
35. Fathizadeh P, Shoemaker WC, Wo CC, Colombo J: **Autonomic activity in trauma patients based on variability of heart rate and respiratory rate.** *Crit Care Med* 2004, **32(6):**1300-1305.
36. Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P, Taylor JA, Studinger P: **Point: Counterpoint: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation.** *J Appl Physiol* 2006, **101(2):**676-682.
37. Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM: **Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome.** *Crit Care Med* 1998, **26(2):**352-357.
38. Kasaoka S, Nakahara T, Kawamura Y, Tsuruta R, Maekawa T: **Real-time monitoring of heart rate variability in critically ill patients.** *J Crit Care* 2009 in press.
39. Hirsch JA, Bishop B: **Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate.** *Am J Physiol* 1981, **241(4):**H620-629.
40. Pöyhönen M, Syväoja S, Hartikainen J, Ruokonen E, Takala J: **The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, **48(1):**93-101.
41. Strauss-Blasche G, Moser M, Voica M, McLeod DR, Klammer N, Marktl W: **Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000, **27(8):**601-606.
42. Yli-Hankala A, Porkkala T, Kaukinen S, Häkkinen V, Jäntti V: **Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation.** *Acta Physiol Scand* 1991, **141(3):**399-407.
43. Larsen PD, Trent EL, Galletly DC: **Cardioventilatory coupling: effects of IPPV.** *Br J Anaesth* 1999, **82(4):**546-550.
44. Fietze I, Romberg D, Glos M, Endres S, Theres H, Witt C, Somers VK: **Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects.** *J Appl Physiol* 2004, **96(3):**1155-1160.
45. Garet M, Barthélémy JC, Degache F, Pichot V, Duverney D, Roche F: **Modulations of human autonomic function induced by positive pressure-assisted breathing.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2006, **26(1):**15-20.
46. Ruttanaumpawan P, Gilman MP, Usui K, Floras JS, Bradley TD: **Sustained effect of continuous positive airway pressure on baroreflex sensitivity in congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea.** *J Hypertens* 2008, **26(6):**1163-8.
47. Gates GJ, Mateika SE, Basner RC, Mateika JH: **Baroreflex sensitivity in nonapneic snorers and control subjects before and after nasal continuous positive airway pressure.** *Chest* 2004, **126(3):**801-807.
48. Godin PJ, Buchman TG: **Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome.** *Crit Care Med* 1996, **24(7):**1107-1116.
49. Goldstein B, Toweill D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B: **Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury.** *Am J Physiol* 1998, **275(4 Pt 2):**R1287-1292.
50. Ellenby MS, McNames J, Lai S, McDonald BA, Krieger D, Sclabassi RJ, Goldstein B: **Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock.** *Shock* 2001, **16(4):**274-277.
51. van Westerloo DJ, Giebelen IAJ, Poll T van der: **The Central and Autonomic Nervous Systems: Essential Regulators of the Immune Response.** In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* Edited by: Vincent JL. Springer Berlin Heidelberg; 2005:421-433.
52. Harris KF, Matthews KA: **Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease.** *Psychosom Med* 2004, **66(2):**153-164.
53. Unoki T, Grap MJ, Sessler CN, Best AM, Wetzel P, Hamilton A, Mellott KG, Munro CL: **Autonomic nervous system function and depth of sedation in adults receiving mechanical ventilation.** *Am J Crit Care* 2009, **18(1):**42-50.
54. Tulen JH, Man in 't Veld AJ, Van Roon AM, Moleman P, Van Steenis HG, Blankestijn PJ, Boomsma F: **Spectral analysis of hemodynamics during infusions of epinephrine and norepinephrine in men.** *J Appl Physiol* 1994, **76(5):**1914-1921.
55. Steinback CD, Salzer D, Medeiros PJ, Kowalchuk J, Shoemaker JK: **Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovagal, and sympathetic function.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009, **296(2):**R402-410.
56. Chen WL, Chen GY, Kuo CD: **Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Respir Med* 2006, **100(9):**1547-1553.
57. Lambert P, Sloth E, Smith B, Hansen LK, Koefoed-Nielsen J, Tønnesen E, Larsson A: **Does a positive end-expiratory pressure-induced reduction in stroke volume indicate preload responsiveness? An experimental study.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, **51(4):**415-425.
58. Skillman JJ, Hedley-Whyte J, Pallotta JA: **Cardiorespiratory, metabolic and endocrine changes after hemorrhage in man.** *Ann Surg* 1971, **174(6):**911-922.
59. Pinsky MR: **The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story.** *Intensive Care Med* 1997, **23(5):**493-503.
60. Toung TJ, Saharia P, Mitzner WA, Permutt S, Cameron JL: **The beneficial and harmful effects of positive end expiratory pressure.** *Surg Gynecol Obstet* 1978, **147(4):**518-524.
61. Kurita S, Kawamoto M, Hidaka S, Yuge O: **Positive end-expiratory pressure depressed cardiovascular autonomic nervous system activity in acute brain damaged rabbits under general anesthesia.** *Hiroshima J Med Sci* 2003, **52(4):**59-67.

doi: 10.1186/1465-9921-11-38
Cite this article as: Van de Louw *et al.*, Positive End-Expiratory Pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients *Respiratory Research* 2010, **11**:38

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

3.3.3 Discussion

Deux conclusions principales sont à tirer de cet article.

D'une part, nous avons pu montrer que la stabilité de la phase et de l'amplitude de l'ASR au cours du temps était bien associée à une diminution du gain du baroréflexe ainsi qu'à une baisse de l'amplitude de l'ASR, suggérant fortement une moindre efficience du système nerveux autonome. La dysfonction autonome semble fréquente en réanimation, retrouvée par exemple dans 56% des cas sur une cohorte de 1425 patients polytraumatisés (154). Son impact sur la mortalité a été documenté chez les patients présentant une défaillance multiviscérale (198). Même si notre étude comportait trop peu de sujets pour déterminer le caractère pronostic de la stabilité de la phase et de l'amplitude de l'ASR, les patients « stables » étaient probablement plus sévèrement atteints que les « instables », puisqu'ils avaient un score SOFA et des doses de catécholamines significativement plus élevés. Un effet direct des catécholamines sur l'ASR ne peut être exclu, car le gain du baroréflexe et le rapport LF/HF de variabilité de la fréquence cardiaque semblent corrélés au taux plasmatique de noradrénaline chez des patients en choc septique (4). Néanmoins, l'administration d'adrénaline ou noradrénaline à des sujets sains ne modifie ni le gain du baroréflexe ni la variabilité de la fréquence cardiaque (226). Ceci, combiné au score SOFA plus élevé chez les patients « stables », incite à relier la stabilité de la phase et de l'amplitude de l'ASR à la gravité des patients plutôt qu'à un effet direct des catécholamines.

D'autre part, nous avons confirmé que l'augmentation de la PEEP provoquait une diminution du gain du baroréflexe et favorisait la stabilité de l'ASR, en phase et amplitude. Ces résultats suggèrent que la PEEP pourrait avoir un effet délétère sur le système nerveux autonome chez les patients ventilés pour une lésion pulmonaire aigue, à la différence d'autres pathologies comme le SAOS ou la BPCO où son effet semble plutôt

bénéfique. Pour quatre patients, la majoration de la PEEP s'est même associée à un changement de comportement de la variabilité, ces patients passant du groupe instable à PEEP 5 au groupe stable à PEEP 10. Bien que l'effet de la PEEP sur le système nerveux autonome des patients de réanimation ait été peu exploré, une autre étude, expérimentale cette fois sur un modèle de lésion cérébrale chez le lapin, avait déjà conclu à son effet dépresseur sur le système nerveux autonome (121).

Une limitation importante de cette étude est l'absence d'explorations hémodynamiques chez les patients, qui aurait peut-être permis de comprendre les mécanismes de l'effet de la PEEP sur le système nerveux autonome. Il est en effet possible que cet effet soit médié par les modifications hémodynamiques induites par la PEEP (182). De façon intéressante, nous avons observé que les patients « stables » avaient à PEEP 10 une pression artérielle et un intervalle RR moyens plus faibles que les patients instables. Cette association « tachycardie-hypotension » pourrait être liée à une hypovolémie (208) démasquée par l'augmentation de la PEEP, puisque les modifications hémodynamiques induites par le PEEP ont été proposées comme indicateurs d'hypovolémie (127). Ce lien hypothétique entre stabilité de l'ASR, en phase et amplitude, et hypovolémie nécessiterait cependant d'autres investigations.

Au total, cette étude a fait le lien entre stabilité de la phase et de l'amplitude de l'ASR d'une part, et dysfonction autonome d'autre part. Elle a montré que l'augmentation des facteurs mécaniques (via la PEEP) pouvait se faire au détriment des influences nerveuses autonomes, et renforce ainsi l'hypothèse d'une balance entre facteurs mécaniques et nerveux dans la genèse de l'ASR chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique. Il nous restait alors à explorer, par une troisième étude, le rôle des facteurs nerveux centraux.

3.4. Article 3

3.4.1 Introduction

Au terme des deux études précédentes, notre hypothèse était que les fluctuations de phase et amplitude de l'ASR observées chez certains patients sous ventilation mécanique étaient d'origine nerveuse centrale. A l'appui de cette hypothèse, il a été montré que la variabilité de la fréquence cardiaque persistait même en l'absence de tout mouvement respiratoire (93), suggérant l'implication de mécanismes nerveux centraux. Dick *et al*. ont également démontré que le couplage cardio-respiratoire, et notamment l'ASR, dépendait de l'intégrité du tronc cérébral (49).

Nous avons donc comparé l'ASR, en termes de phase et amplitude, entre :

- un groupe contrôle de sujets sains respirant spontanément (pression intrathoracique négative à l'inspiration)
- un groupe de patients sous ventilation mécanique (pression intrathoracique positive à l'inspiration) avec des fonctions cérébrales intactes
- un groupe de patients en état de mort encéphalique, sous ventilation mécanique mais dont toutes les fonctions cérébrales étaient abolies.

Notre objectif était de confirmer que les fluctuations de l'ASR observées chez les patients sous ventilation mécanique avec fonctions cérébrales intactes, en phase et amplitude, n'étaient pas retrouvées chez les patients en état de mort encéphalique.

3.4.2 Manuscrit

Role of brainstem centers in cardiorespiratory phase difference during mechanical ventilation

Andry Van de Louw, Claire Médigue, Yves Papelier, Morgan Landrain and François Cottin

Publié dans :

Respiratory Physiology and Neurobiology, Sous presse, 2010

Role of brainstem centers in cardiorespiratory phase difference during mechanical ventilation

Andry Van de Louw[a,b], Claire Médigue[c], Yves Papelier[d],

Morgan Landrain[a], François Cottin[a]

[a] Unité de Biologie Intégrative des Adaptations à l'Exercice (INSERM 902/EA 3872, Genopole), ZAC du Bras de Fer, 3 bis impasse Christophe Colomb, 91000 Evry (France),

[b] Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Sud-Francilien, Quartier du Canal, Courcouronnes, 91014 Evry (France),

[c] Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique, Domaine de Voluceau, Rocquencourt, 78153 Le Chesnay (France)

[d] EA 3544, EFM, Hôpital Antoine Béclère, 92141 Clamart (France)

Corresponding author:
Dr Andry Van de Louw
Service de Réanimation polyvalente
Centre Hospitalier Sud-Francilien
Quartier du Canal, Courcouronnes
91014 Evry (France)
Phone : +33/(0)1.60.87.52.25 / Fax : +33/(0)1.60.87.52.29
E-mail : andry.vandelouw@ch-sud-francilien.fr

ABSTRACT

During mechanical ventilation, large inter-patient and intra-patient variations of the phase of respiratory sinus arrhythmia (RSA) were described. To determine whether these variations were neurally mediated, we compared the RSA phase between: 1) 12 control subjects, 2) 23 mechanically ventilated patients without brain injury (MV group) and 3) 12 brain dead, mechanically ventilated patients, whose central nervous functions were abolished (BD group). ECG and ventilatory flow were recorded during 15 minutes and the RSA phase was then continuously computed by complex demodulation. Control group exhibited RSA phases between 180° and 250° whereas an opposite pattern, between 0° and 90°, was observed in the BD group. For the two groups, the phase was stable over time. In the MV group, the RSA phases were distributed between 0° and 260°, with a greater variability over time than the other groups. Therefore, during mechanical ventilation, brainstem centers may induce large variations of the RSA phase, not synchronous with the mechanical effect of ventilation.

KEY WORDS

Brain death, mechanical ventilation, respiratory sinus arrhythmia, autonomic nervous system, arterial pressure

1. INTRODUCTION

In spontaneously breathing subject, heart rate increases during the inspiratory phase and decreases during the expiratory phase of the ventilation. This respiratory heart rate variability, called respiratory sinus arrhythmia (RSA), has mechanical and nervous determinants (Berntson et al., 1993). The negative inspiratory airway pressure is one of its main determinants, leading to decrease left ventricular stroke volume and arterial pressure (Innes et al., 1993), which in turn inhibits vagal cardiac efferences through an arterial baroreceptor activation. Other authors have suggested that a "central respiratory gate" could generate both RR intervals and arterial pressure fluctuations at breathing frequency, belying the role of baroreflex physiology (Eckberg, 2003). Supporting this theory, Dick et al. (2009) have shown that cardio-respiratory coupling, including RSA, depends on the integrity of the pons in the in situ-perfused rat preparation. As RSA persists in the absence of respiratory movements (Horner et al., 1995), central nervous determinants are anyway involved: central cardiorespiratory rhythms generators, located in the brain stem, are able to exert phase-dependent excitatory and inhibitory effects on both vagal and sympathetic outflows, contributing to the shortening and lengthening of RR intervals, at inspiration and expiration respectively (Berntson et al., 1993). RSA implies a phase between ventilatory signal and RR intervals of approximatively 180°, which was effectively observed by several authors in healthy subjects breathing spontaneously (Gilad et al., 2005; Kotani et al., 2008).

If intrathoracic pressure is a main determinant on breathing variability of arterial pressure and RR intervals, one would expect to observe an inversion of that breathing variability under mechanical, positive pressure ventilation because of the inversion of the airway pressure regimen. Thus, the phase difference between ventilatory signal and RR intervals would expect to be approximately 0°. But human studies yielded more complex results: two studies in mechanically ventilated patients under general anesthesia observed

a reversed pattern of RSA in only 3 out of 10 (Larsen et al., 1999) and 26 out of 28 (Yli-Hankala et al., 1991) patients respectively. None of those studies displayed the phase difference between ventilation and RR intervals continuously over time, and none recorded the arterial pressure. A third study, using complex demodulation, investigated the time-variations of the phase difference between ventilatory signal and arterial pressure signal or RR intervals in critical care, mechanically ventilated patients (Van de Louw et al., 2008). The phase difference between ventilatory and arterial pressure signals was very steady over time, nearby 0° in all patients, as expected. These findings effectively suggested that mechanical factors were the main determinants of the breathing variability of arterial pressure. Conversely, the phase difference between ventilatory signal and RR intervals ranged from 0° to 270°, with great differences between patients and large fluctuations over time in most patients. So, neither a physiological RSA pattern nor a reversed RSA pattern could be uniformly observed. These results suggested that mechanical factors were not the main determinants of cardiorespiratory phase difference. Conflicts between mechanical and neural influences could explain the functional uncoupling between RR and respiratory signals.

We hypothesized that central nervous factors, counteracting the mechanical effects of ventilation instead of working harmoniously with them as in physiological state, were responsible for the large range and the time-variations of the phase differences between ventilatory signal and RR intervals in mechanically ventilated patients. In order to confirm this hypothesis, we used complex demodulation (Hayano et al., 1994; Monti et al., 2002) to compare the cardiorespiratory phase difference between three groups:

1) Critical care patients under mechanical positive pressure ventilation without brain injury (MV group). Large range and great time-variations of cardiorespiratory phase difference were expected in this group.

2) Brain dead patients under mechanical positive pressure ventilation (BD group). Brain death, which often results from traumatic brain injury, cerebral hemorrhage

or stroke, is defined by the disappearance of intracranial vascularization (Frampas et al., 2009) and thus, of all brain (including brain stem) functions. In this group, we expected to obtain a nearly constant cardiorespiratory phase because of a missing central mechanism of RSA which could counteract peripheral components of RSA genesis as in the MV group. A RSA phase of about 0° was expected because inversion of the airway pressure regimen should mechanically lead to a reversed RSA phase, compared to spontaneous breathing.

3) A control group (C) with healthy subjects enforced to breath at the same breathing frequency than the two other groups. Since it should not have conflicting influences between central and peripheral mechanisms of RSA, we expected a steady cardiorespiratory phase difference of about 180° in the control group.

2. MATERIALS AND METHODS

This prospective, non-interventional study was conducted between September 2008 and September 2009 in the 16-bed medical-surgical intensive care unit (ICU) of the Sud-Francilien General Hospital (Evry, France) and in the INSERM 902 laboratory of exercise physiology (University of Evry). The study protocol was approved by the ethics committees of the Francophone Society for Critical Care and the University of Evry. According to the French's law, all control subjects gave their written informed consent whereas written informed consent of the patients was waived because of the non-interventional nature of the study. Nevertheless, an information letter was given to the patients and/or close relatives, indicating the possibility for them to refuse the use of the recorded data.

2.1. Inclusion criteria

Mechanical ventilation group (MV): we included patients who needed both mechanical ventilation in the control mode for acute respiratory failure, and the insertion of an arterial catheter for continuous monitoring of their arterial pressure. All these patients

required full sedation to tolerate mechanical ventilation. None was ventilated because of neurological disorder, and we carefully checked that all of these patients had clinically intact brainstem functions prior to intubation.

Brain death group (BD): we included successive brain dead patients admitted to our unit. The clinical diagnosis of brain death was based on the following signs: a Glasgow Coma Score of 3 associated with the abolition of all brain stem reflexes (fixed dilated pupils without response to light, no corneal, vestibulo-ocular, oculocephalic or cough reflex, no swallow), in the absence of hypothermia, sedative drugs intoxication or shock. The absence of spontaneous ventilation was also checked with an apnea test to ascertain that no respiration occured at a Pa_{CO_2} level of at least 60 mmHg. In all patients, the clinical diagnosis was then confirmed by either two electroencephalograms at six hours interval showing no electrical brain activity, or an angiographic CT-scan (Frampas et al., 2009).

Control group: young healthy volunteers without comorbidity or concomitant medication were included.

2.2. Exclusion criteria. Patients who had pre-existing or new-onset cardiac arrhythmias, treatment with anti-arrhythmic drugs, incomplete adaptation to the ventilator, or no arterial catheter were not included in groups *MV* and *BD*.

2.3. Protocol.

Groups MV and BD: the patients were kept in a semi-recumbent position and left undisturbed, with no change in ventilator parameters or medication during data collection. Ventilator settings were as follows: volume control mode; tidal volume (V_T), 6 ml/kg ideal body weight; breathing rate, 20 cycles/minute; inspiratory/expiratory ratio,½. Fi_{O_2} was adjusted to maintain transcutaneous oxygen saturation in blood ≥94%. Age, gender, etiology of acute respiratory failure or brain death, SAPS II severity-of-illness score (Le Gall

et al., 1993), SOFA (organ failure assessment score) (Vincent et al., 1998), vasoactive drugs dosage, Pa_{O_2} / Fi_{O_2} ratio, Pa_{CO_2} and ICU mortality were collected.

Control group: all subjects refrained from food, water and caffeinated beverages for at least four hours prior to the data acquisition. Before participating in the study, they were familiarized with the experimental procedure. They were kept in a semi-recumbent position in a quiet room and left undisturbed during data acquisition. They were trained with a metronome to breathe at a regular frequency of 20 cycles/minutes (0.33 Hz).

2.4. Signal acquisition.

Groups MV and BD: one-lead electrocardiogram (ECG), arterial pressure, and respiratory flow signals were recorded over a 15-min period using a Biopac 100 system (Biopac systems, Goleta, CA, USA). The respiratory flow was measured with a Hans-Rudolph pneumotachograph (Hans Rudolph Inc, Shawnee, KS, USA) connected to a differential pressure transducer (Validyne MP-45; Validyne, Northridge, CA, USA) and an electronic flow integrator (Validyne MC 1-3; Validyne, Northridge, CA, USA). All data were sampled at 1000 Hz and stored on a hard-disk. The data were acquired for all patients at the same time of the day to ensure comparable circadian influence. Because arterial pressure may be extremely labile during brain death, we tried for the BD group to record the data during stable periods, as far as possible, in order to limit this instability.

Control group: ECG and ventilatory flow signals were digitized and recorded with a PowerLab device (ADInstruments Ltd, AUS) with a 1000 Hz sampling**.** Ventilatory flow was measured with a spirometer (ADInstruments Ltd, AUS).

2.5. Signal analysis.

Raw data processing. Signal processing was performed using the Scicos-Scilab and Matlab environments at the French National Institute for Research in Computer Science and Control (INRIA -Sisyphe team).

Concerning all mechanically ventilated patients (groups MV and BD), for each 15-min recording, the first and last 100 seconds were removed to avoid border effects. As very few extra-systolic beats or artifact periods were observed, they were not corrected but discarded from the analysis. Thus, 700-second artifact-free periods were available from most of the patients.

Relating to control subjects, only periods of real paced breathing around 0.33 Hz were kept, in order to compare cardiorespiratory interactions in the same range of frequency as for mechanically ventilated patients, and to avoid artificial phase drifts resulting from changes in breathing frequency.

RR and SBP time series were extracted from ECG and BP raw signals: ECG and BP were multiplied by a parabolic signal, adapted to the QRS/systolic pressure width, along successive windowing epochs. This parabolic fitting enhances their maximal values and minimizes their lower values, improving the detection of the R peak from the ECG and of the systolic value from the BP signal (Zhang et al., 2006). V_T was computed with Chart 6 software (Chart 6, ADInstruments, AUS) by integrating the respiratory flow signal after calibration, as previously described (Mateika et al., 2004). All series (RR, SBP and V_T) were resampled at 4 Hz, by the interpolation of a third order spline function to obtain equidistant data. The series were then analyzed using complex demodulation.

Assessing the phase difference between cardiovascular and respiratory signals and the instantaneous breathing amplitude of RR series.

Complex DeModulation (CDM), a time-local version of harmonic analysis, has been used to measure cardiovascular and respiratory interactions (Cottin et al., 2004; Hayano et al., 1994; Mangin et al., 2002; Monti et al., 2002). CDM provides an instantaneous and continuous assessment of the variability of physiological signals, in terms of amplitude (HF-CDM), frequency, and phase. To reduce noise and to obtain a monocomponent signal, cardiovascular series were first filtered through a narrow band-pass filter centered on the breathing frequency (0.30 – 0.36Hz). This narrow band differed from the conventional HF

band (0.15-0.4Hz) defined by the Task Force (Task Force, 1996): in healthy individuals breathing spontaneously, breathing frequency can change and the HF range was defined from 0.15 to 0.4 Hz to ensure that the breathing cardiovascular variability peak was contained in the HF range. In our study, breathing frequency was strictly constant (0.33 Hz), imposed either by the ventilator or by the metronome. This allowed us to determine a narrow band around this central frequency, which contained nearly all the RSA and only the RSA, avoiding noise or spectral activity different from RSA, and providing more accurate data than the classical range (Monti et al., 2002). Moreover, HF parameters were assessed from the actual modulating breathing frequency (Mangin et al., 2002; Monti et al., 2002).

CDM provided the following RR averaged indices per subject (table 1):

Concerning HF-CDM amplitude, CDM provided the mean and standard-deviation (SD) values of the instantaneous amplitude. Because of large differences in tidal volumes and RR intervals between the control group and the two groups of patients, values were expressed in logarithm as previously described (Kiviniemi et al., 2004) and normalized by RR and tidal volume.

Concerning cardio-respiratory phase difference, figure 1 illustrated two different patterns of variability, in order to explain the indices used for statistical comparison. The top panels respectively showed raw V_T and RR signals and cardio respiratory phase difference over 350 seconds. It is worth noticing that no visual difference could be seen on raw RR and V_T at this time scale between B and A periods of the phase difference. Nevertheless, the two bottom panels, zooming on RR and V_T filtered around the 0.33 Hz ventilatory frequency during 45 seconds, showed continuous change in the phase difference between the two signals in (A), and relatively stable phase difference, around 230 d./ 4 r in (B). Thus, due to these progressive drifts or complete 360 degrees shifts (A), present in some mechanically ventilated patients, a mean phase difference value computed with CDM was not usable. In its place, mean phase value was estimated by measuring temporal delay

between RR and V_T signals, after HF filtering, during periods without perturbations. At least a one-minute period without perturbation was needed for estimating a mean phase value. This mean value was represented on trigonometric circles (figure 2) and in table 1.
On the other hand, standard-deviation (SD) value, continuously measured with CDM, so including perturbations, was useful to reflect the global variability of the whole signal (table 1). The phase difference between arterial pressure and ventilatory signals was also assessed for the two groups of patients.

2.6. Statistical analysis.

Statistical tests were performed using SigmaStat. All results were reported as means ± SEM. The normality of the data was checked with a Kolmogorov-Smirnov test.
For CDM-acquired data, a one way ANOVA with the Holm-Sidak method for all pairwise multiple comparison was used in case of normality; a Kruskal-Wallis ANOVA on ranks with the Dunn's method for all pairwise multiple comparison was used otherwise.
To compare the clinical data between the two groups of patients, unpaired tests were applied: the parametric t-test in case of normality, the non parametric Mann-Whitney rank sum test otherwise.

3. RESULTS

3.1. Characteristics of the groups.

12 control subjects were included, as well as 23 and 12 patients in groups MV and BD respectively. Main characteristics of the two groups of patients were summarized in table 2. Although the BD group had a slightly higher Pa_{O_2} / Fi_{O_2} ratio than the MV group, this difference did not reach statistical significance, and no other difference was observed between the two groups. In the MV group (15 men and 8 women), acute respiratory failure was due to pneumonia (13 cases), peritonitis (5 cases), severe acute pancreatitis (2 cases), hemorrhagic shock (2 cases) and necrotizing cellulitis (1 case). 16 patients received

vasoactive drugs and 12 died in the ICU. In the BD group (7 men and 5 women), the cause of the brain injury was intracerebral hemorrhage (5 cases), traumatic brain injury (4 cases) and cardiac arrest (3 cases). Only one of them did not receive vasoactive drugs. Control group was composed of 6 women and 6 men, age = 33 ± 12 years; height = 172 ± 10 centimeters; weight = 70 ± 12 Kg; body mass index = 24 ± 3 Kg/m^2.

3.2. Raw RR and Vt signals

Figure 3 showed great differences in raw RR and V_T signals between control, BD and MV groups through three representative subjects. Table 1 confirmed these results for the whole population: V_T was higher, both mean RR value and RSA oscillations (estimated by HF-RR amplitude) were greater in control subjects compared to MV or BD patients. Precisely because of these great differences, we had to normalize the HF amplitude by RR and V_T, in order to compare its stability (through standard-déviation (SD)) between the groups.

3.3. Phase difference between ventilatory signal and RR intervals signals.

3.3.1. Inter-group comparison of the mean cardio-respiratory phase difference

Figures 2 and 4 gave results about the mean cardio-respiratory phase difference estimated over periods without perturbations (progressive or complete 360 d. drifts). Figure 2 indicated the mean values on trigonometric circles, for each subject. To link time representation of phase difference (figure 1) and angle representation (figure 2), the mean phase estimated during B in figure 1 was indicated by an arrow on the MV circle in figure 2. The mean value for each group was represented in table 1 as filtered cardio-respiratory phase difference.

As expected, the RR signal was roughly opposite in phase to the ventilatory signal in control subjects (Figure 2-C), although this opposite-phase relationship was not so definite, the phase difference ranging from 180° to 250°. A reversed relationship was observed in

the BD group, RR and ventilatory signals being in phase with a similar range of phase difference, from 0° to 90° (Figure 2-BD). In the MV group, the phase relationship was neither in phase nor opposite in phase and the phase difference values were distributed between 0° and 260° (Figure 2-MV). Figure 4 displayed examples of temporal periods without perturbations, where mean phase values could be calculated. It showed RR and ventilatory filtered signals of representative subjects of each group: the relationship between the two signals was opposite in phase in the control subject (Figure 4-C) and in phase in the brain dead patient (Figure 4-BD). Patients in the MV group exhibited intermediate cardiorespiratory phase differences, either steady (Figure 4-MV) or variable (Figure 4-MV') over time.

3.3.2. Inter-group comparison of the variability of cardio-respiratory phase difference over time

On figure 3, top panels focused on the variability of the phase difference over time in three subjects representative of the three groups. The phase variability for each group was given in table 1 by the standard deviation (SD) estimated by CDM. MV group exhibited a larger SD than both control and BD groups. The low SEM values of CDM cardio-respiratory phase difference for control and BD subjects reflected a weak intra-group variability. On the opposite, the great SEM value for the MV group reflected a large intra-group variability.

3.3.3. Intra-subject phase variability: relation between mean cardio-respiratory phase difference and its variability over time

The cardio-respiratory phase difference of BD and C groups was very stable over the whole analyzable period for each subject, without any perturbation. Figure 3 was representative of all subjects of C and BD groups. Thus, in these two groups, variability of the mean phase value was exactly given by SD and was relatively low. For the MV group, intra-patient variability over time was much higher, because it included relative stable periods and complete drifts (figure 1, B and A) present in some subjects. As mean phase could be

estimated only over stable periods and as SD estimation by CDM included also great drifts, SD and mean phase values do not recover exactly the same periods. Moreover, two MV subjects, presenting permanent phase drifts without even one-minute of stable period allowing a mean angle calculation, could not have been represented on the MV circle in figure 2.

3.4. High-Frequency amplitude of RR intervals variability (table 1 and figure 3)

The results on HF amplitude of heart rate variability were more complex to analyze because mean values of RR interval and tidal volume were significantly higher in control subjects, compared to both BD and MV groups. So, control subjects had a higher HF amplitude of RR intervals variability than the two other groups, but this difference became non significant when the HF amplitude of variability was normalized by mean RR interval and tidal volume. As for the phase difference, the MV group exhibited larger time-variations of the HF amplitude of RR intervals variability compared to the two other groups, as attested by a significantly higher standard deviation of the normalized HF amplitude.

3.5. Phase difference between ventilatory and arterial pressure signals

Results about the phase differences between arterial pressure and ventilatory signals were not shown because both BD and MV groups exhibited values which were very close to 0° (figure 5, the two bottom panels) and remarkably steady over time. Figure 5 (two top panels) displayed raw SBP and continuous cardio-respiratory phase difference signals for a MV patient, representative of the MV and BD groups, during 600 seconds. It is worth noticing that, despite changes in raw SBP, phase difference variability over time remained tiny.

4. DISCUSSION

4.1. Main findings of the study

This study contributes to the field of physiology by being one of the first to investigate the mechanisms responsible for the changes in RSA pattern observed during mechanical, positive pressure ventilation. In mechanically ventilated patients, a recent study has shown that the phase difference between ventilatory signal and RR intervals could greatly vary between patients and even vary over time in most subjects (Van de Louw et al., 2008). The main findings of the present study were that these inter-patient and intra-patient variations were not observed, neither in control subjects enforced to breath at the same breathing frequency than the mechanically ventilated patients, nor in brain dead patients under mechanical ventilation. First, when mechanical and nervous factors drove the RSA in a physiological way, like in control subjects, we showed that cardiorespiratory phase difference ranged from 180° to 250° and was steady over time. Second, when only the mechanical factors acted on cardiovascular system, like in brain dead patients, inversion of the airway pressure regimen associated with mechanical ventilation led to a reversed RSA phase (0° to 90°) compared to control subjects, the cardiorespiratory phase difference being equally steady over time. Last, when both mechanical effects of positive pressure ventilation and central nervous factors were involved like in the MV group, the cardiorespiratory phase difference ranged from 0° to 260° with large time-variations (transitory phase differences). These results strongly support the central nervous origin of the RSA pattern observed during positive pressure ventilation and suggest that brain stem centers could counteract the mechanical effects of ventilation that would not be physiologically driven.

4.2. RSA phase in the control group

In healthy subjects breathing spontaneously, respiratory sinus arrhythmia (RSA) has been described a long time ago and consists of shortening RR interval during inspiration and lengthening during expiration. In the control group, the cardiorespiratory phase difference ranged from 180° to 250°. Although a perfect, theoretical model of RSA would suggest a cardiorespiratory phase difference of exactly 180°, studies measuring it in healthy humans actually observed mean phase differences around 180° with quite large ranges of values (Gilad et al., 2005; Kotani et al., 2008) as in the present study. Other authors have pointed out this interindividual variability of the RSA phase (Ben Lamine et al., 2004). Moreover, RSA phase has been shown to be affected by the body position (supine *versus* upright), these shifts being ascribed to either an altered autonomic balance (Kotani et al., 2008) or to postural-induced changes of respiratory parameters such as respiratory rate, tidal volume or inspiratory to expiratory ratio (Gilad et al., 2005). In our control group, the breathing rate was imposed by a metronome, but differences in tidal volumes or inspiratory to expiratory ratios among the subjects could explain the large range of cardiorespiratory phase differences.

4.3. RSA in brain dead patients

Brain death is a unique state of complete uncoupling between cardiovascular and autonomic systems, all neuroanatomic pathways involved in cardiovascular regulation being completely interrupted (Goldstein et al., 1998). A reduced or nearly abolished amplitude of breathing heart rate variability has been well described in brain dead patients and even proposed as a diagnostic tool (Baillard et al., 2002; Conci et al., 2001), but our study is the first to assess the cardiorespiratory phase difference in these patients. Like in control subjects, we observed a quite large range of RSA phases (0° to 90°) during brain death. Ventilator settings were exactly the same for all patients so that respiratory parameters cannot be incriminated. This large range contrasted with a very small intra-

subject variability of the phase difference between arterial pressure and ventilation in the same patients, suggesting more complex influences on heart rate regulation. In order to explain this inter-patient variability, further studies are ongoing in our unit to investigate the effect of other factors, such as the administration of vasoactive drugs, on the RSA phase. Nevertheless, the fact that reversing the airway pressure regimen induced a reversed phase relationship between heart rate and ventilation, compared to control subjects, strongly supports that the residual RSA observed in our brain dead patients and in other studies (Baillard et al., 2002; Conci et al., 2001; Goldstein et al., 1998) was probably of mechanical origin. Since the baroreflex loop implies the integrity of brainstem centers, baroreflex is unlikely to account for this persistent variability. Several authors have suggested that a mechanoelectric feedback, whereby the direct mechanical effect of breathing rhythmically stretches the sinus node, could account for the residual RSA observed during heavy exercise (Casadei et al., 1996; Cottin et al., 2008). This phenomenon could also explain the persistent RSA in the present study.

4.4. Mechanical determinants of breathing arterial pressure variability

In mechanically ventilated patients, with or without functional nervous centers, the inversion of the airway pressure regimen was invariably associated with an inversion of the phase difference between arterial pressure and ventilatory signals, compared to the expected phase in spontaneously breathing humans. This phase difference was very close to 0°. Although it was not the main objective of the study, these findings confirmed that arterial pressure fluctuations at breathing frequency were essentially mechanically (and not neurally) mediated, as suggested by a previous study (Van de Louw et al., 2008).

4.5. Mechanical and nervous determinants of RSA

The mechanical and/or nervous determinants of RSA are probably more intricate. Several authors have emphasized the mechanical determinants of RSA (Perlini et al., 1995;

Taylor et al., 2001; Tzeng et al., 2005). Perlini et al. (1995) showed blunted but well persistent amplitude of RSA in anesthetized rabbits after bilateral vagotomy and ß-adrenergic blockade and suggested a role for the increase in mechanical stretch imposed on the sinoatrial node by the inspiratory increase in venous return. A reversed RSA pattern was also observed in anesthetized rats compared to spontaneous ventilation, even after vagotomy, highlighting for the authors its mechanical mechanism (Tzeng et al., 2005). In humans, two studies have investigated the effect of a reversed airway pressure regimen on the RSA pattern: a reversed RSA pattern was observed in 26 out of 28 (Yli-Hankala et al., 1991) and 3 out of 10 (Larsen et al., 1999) patients respectively. The authors did not explain these heterogeneous results, but several explanations may be suggested. First, different methodological approaches between the studies might be incriminated. Indeed, Carvalho et al. (2009), comparing five different methods of RSA classification, have recently shown that the RSA pattern could vary among the subjects as well as in accordance to the method used. Second, none of the two above-mentioned studies assessed the RSA phase longitudinally over time. Our findings of large inter-patient and intra-patient variability of the RSA phase could explain these discrepancies and the fact that these variations were abolished in brain dead patients strongly supports their central nervous origin.

In healthy humans breathing spontaneously, whatever the mechanism really responsible for RSA genesis (baroreflex physiology and/or respiratory gating) (Eckberg, 2003), a series of events works towards the respiratory modulation of vagal and sympathetic outflow in an harmonious way. During the inspiration, arterial pressure falls (Innes et al., 1993) and the subsequent activation of baroreceptors leads to an inhibition of vagal central efferences (Feldman and Ellenberger, 1988). Pulmonary stretch receptors are also involved and are able to increase the sensibility of brain stem centers to the stimuli of baroreceptors (Daly, 1985). Central cardiorespiratory generator, located in the brain stem,

generates phasic (excitatory/inhibitory) modulation of autonomic motor neurons (Berntson et al., 1993).

In contrast, during mechanical positive pressure ventilation, contradictory stimuli may occur. Pulmonary stretch receptors are activated at the inspiration like during spontaneous breathing (Ehrhardt et al., 2001), because the airway distension occurs, whatever the airway pressure regimen (positive or negative). It is likely that these stretch receptors contribute to the inspiratory shortening of RR intervals because a study has shown that RSA amplitude was greater during conventional mechanical than during high frequency jet ventilation (Koh et al., 1998). On the other hand, the arterial pressure raises during inspiration (Van de Louw et al., 2008), so that the baroreflex-mediated pattern of autonomic modulation should lead to a lengthening of RR intervals. Therefore, contradictory stimuli affecting brain stem centers could explain the instability of the cardiorespiratory phase difference over time. These fluctuations affect not only the RSA phase but also its amplitude, as sudden shifts in phase and amplitude have been simultaneously observed (Van de Louw et al., 2008). Further studies on animal models, allowing the assessment of afferent and efferent ways separately, would be need to proven this hypothesis, although authors have warned against anesthetized experimental models of cardiac control (Tzeng et al., 2005).

4.6. Limitations of the study

A main limitation of our study was the heterogeneity of the patients in the MV group. We made maximal effort to control most parameters: ventilator settings, sedative drugs dosages and environmental factors of the data acquisition were the same for all patients. But we were not able to control other factors, such as vasoactive drugs dosage or significant comorbidities, which may have affected our results. For instance, we cannot rule out an association between vasoactive drugs dosage and RSA phase, which could explain the large range of phases that we observed. For several reasons, we believe that

this possible limitation did not diminish the relevance of our findings regarding the role of central nervous system in the inter-patient variability of RSA phase. First, relationships between plasma catecholamines and heart rate variability have been described (Annane et al., 1999), but conflicting results have been reported. For instance, no effect on heart rate variability was observed after noradrenaline infusion in healthy subjects (Tulen et al., 1994). Second, the two above-mentioned studies focused on the amplitude of heart rate variability and, to our knowledge, relationships between catecholamines administration and RSA phase were never investigated. If the catecholamines dosage was responsible for the inter-patient variability of RSA phase, one must assume that it was anyway mediated by the central nervous system, since such variability was not observed in brain dead patients, who received the same vasoactive drugs dosage (table 2). Third, the heterogeneity of the patients in the MV group must be relativized, because our conclusions were mainly based on the comparison between two groups (BD *versus* MV) which were comparable in many ways (including vasoactive drugs administration), except the integrity of brain stem centers. The only difference that we observed was a greater Pa_{O_2} / Fi_{O_2} ratio, expressing a less severe respiratory failure, in brain dead patients. But this difference was expected, since mechanical ventilation was initiated because of neurologic state in brain dead patients whereas the acute respiratory failure required it in the other group. Moreover, the difference did not reach statistical significance. Last, even if a heterogeneous population could possibly explain the inter-patient variability of the RSA phase, it could not account for the intra-patient time-variations of the RSA phase, which were a strong support for our conclusions.

5. CONCLUSIONS

In all mechanically ventilated patients, with (MV) or without (BD) functional brainstem centers, reversing the airway pressure regimen led to an inversion of the phase difference between ventilatory and arterial pressure signals, attesting that breathing

arterial pressure variability was mainly mechanically mediated. In contrast, the phase difference between RR intervals and ventilatory signals depended on the integrity of brainstem centers. In mechanically ventilated patients without brain injury, the cardiorespiratory phase difference varied markedly among the subjects and could vary over time for a given patient. These inter-patient and intra-patient variations were not observed in brain dead patients and strongly suggest a central nervous mechanism. Finally, the study suggests that brain stem centers could sometimes counteract the mechanical effect of ventilation in MV patients, instead of being synchronous with it in a harmonious way, as in spontaneously breathing subjects.

REFERENCES

Annane, D., Trabold, F., Sharshar, T., Jarrin, I., Blanc, A.S., Raphael, J.C., Gajdos, P, 1999. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160(2), 458-465.

Baillard, C., Vivien, B., Mansier, P., Mangin, L., Jasson, S., Riou, B., Swynghedauw, B., 2002. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. Crit. Care Med. 30(2), 306-310.

Ben Lamine, S., Calabrese, P., Perrault, H., Dinh, T.P., Eberhard, A., Benchetrit, G., 2004. Individual differences in respiratory sinus arrhythmia. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 286(6), H2305-H2312.

Berntson, G.G., Cacioppo, J.T., Quigley, K.S., 1993. Respiratory sinus arrhythmia: autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. Psychophysiology 30(2), 183-196.

Carvalho, N.C., Beda, A., de Abreu, M.G., Spieth, P.M., Granja-Filho, P., Jandre, F.C., Giannella-Neto, A., 2009. Comparison of objective methods to classify the pattern of respiratory sinus arrhythmia during mechanical ventilation and paced spontaneous breathing. Physiol. Meas. 30(11), 1151-1162.

Casadei, B., Moon, J., Johnston, J., Caiazza, A., Sleight, P., 1996. Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise? J. Appl. Physiol. 81(2), 556-564.

Conci, F., Di Rienzo, M., Castiglioni, P., 2001. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 71(5), 621-631.

Cottin, F., Médigue, C., Leprêtre, P.M., Papelier, Y., Koralsztein, J.P., Billat, V., 2004. Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold. Med. Sci. Sports Exerc. 36(4), 594-600.

Cottin, F., Médigue, C., Papelier, Y., 2008. Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 295(3), H1150-H1155.

Daly, M. de B., 1985. Interactions between respiration and circulation, in: Handbook of Physiology: the respiratory system II. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect III, part II, pp. 529-594.

Dick, T.E., Baekey, D.M., Paton, J.F., Lindsey, B.G., Morris, K.F., 2009. Cardio-respiratory coupling depends on the pons. Respir. Physiol. Neurobiol. 168(1-2), 76-85.

Eckberg, D.L., 2003. The human respiratory gate. J. Physiol. 548(Pt 2), 339-352.

Ehrhardt, H., Sindelar, R., Jonzon, A., Rieger-Fackeldey, E., Schaller, P., Schulze, A., Sedin, G., 2001. Effects of the inspiratory pressure waveform during patient-triggered ventilation on pulmonary stretch receptor and phrenic nerve activity in cats. Crit. Care Med. 29(6), 1207-1214.

Feldman, J.L., Ellenberger, H.H., 1988. Central coordination of respiratory and cardiovascular control in mammals. Annu. Rev. Physiol. 50, 593-606.

Frampas, E., Videcoq, M., de Kerviler, E., Ricolfi, F., Kuoch, V., Mourey, F., Tenaillon, A., Dupas, B., 2009. CT angiography for brain death diagnosis. Am. J. Neuroradiol. 30(8), 1566-1570.

Gilad, O., Swenne, C.A., Davrath, L.R., Akselrod, S., 2005. Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 288(2), H504-H510.

Goldstein, B., Toweill, D., Lai, S., Sonnenthal, K., Kimberly, B., 1998. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. Am. J. Physiol. 275(4 Pt 2), R1287-R1292.

Hayano, J., Taylor, J.A., Mukai, S., Okada, A., Watanabe, Y., Takata, K., Fujinami, T., 1994. Assessment of frequency shifts in R-R interval variability and respiration with complex demodulation. J. Appl. Physiol. 77(6), 2879-2888.

Horner, R.L., Brooks, D., Kozar, L.F., Gan, K., Phillipson, E.A., 1995. Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications. J. Appl. Physiol. 78(6), 2003-2013.

Innes, J.A., De Cort, S.C., Kox, W., Guz, A., 1993. Within-breath modulation of left ventricular function during normal breathing and positive-pressure ventilation in man. J. Physiol. 460, 487-502.

Kiviniemi, A.M., Hautala, A.J., Seppänen, T., Mäkikallio, T.H., Huikuri, H.V., Tulppo, M.P., 2004. Saturation of high-frequency oscillations of R-R intervals in healthy subjects and patients after acute myocardial infarction during ambulatory conditions. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 287(5), H1921-H1927.

Koh, J., Brown, T.E., Beightol, L.A., Eckberg, D.L., 1998. Contributions of tidal lung inflation to human R-R interval and arterial pressure fluctuations. J. Auton. Nerv. Syst. 68(1-2), 89-95.

Kotani, K., Takamasu, K., Jimbo, Y., Yamamoto, Y., 2008. Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: insight from respiratory-phase domain analysis. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 294(3), H1481-H1489.

Larsen, P.D., Trent, E.L., Galletly, D.C., 1999. Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. Br. J. Anaesth. 82, 546-550.

Le Gall, J.R., Lemeshow, S., Saulnier, F., 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 270(24), 2957-2963.

Mangin, L., Monti, A., Médigue, C., 2002. Cardiorespiratory system dynamics in chronic heart failure. European Journal of Heart Failure 5, 617-625.

Mateika, J.H., Omran, Q., Rowley, J.A., Zhou, X.S., Diamond, M.P., Badr, M.S., 2004. Treatment with leuprolide acetate decreases the threshold of the ventilatory response to carbon dioxide in healthy males. J. Physiol. 561(Pt 2), 637-646.

Monti, A., Médigue, C., Mangin, L., 2002. Instantaneous parameter estimation in cardiovascular time series by harmonic and time-frequency analysis. IEEE Trans. Biomed. Eng. 49(12), 1547-1556.

Perlini, S., Soldá, P.L., Piepoli, M., Sala-Gallini, G., Calciati, A., Finardi, G., Bernardi, L., 1995. Determinants of respiratory sinus arrhythmia in the vagotomized rabbit. Am. J. Physiol. 269(3 Pt 2), H909-H915.

Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, Physiological Interpretation, and clinical use. Circulation 93, 1043-1065.

Taylor, J.A., Myers, C.W., Halliwill, J.R., Seidel, H., Eckberg, D.L., 2001. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 280(6), H2804-H2814.

Tulen, J.H., Man in 't Veld, A.J., Van Roon, A.M., Moleman, P., Van Steenis, H.G., Blankestijn, P.J., Boomsma, F., 1994. Spectral analysis of hemodynamics during infusions of epinephrine and norepinephrine in men. J. Appl. Physiol. 76(5), 1914-1921.

Tzeng, Y.C., Galletly, D.C., Larsen, P.D., 2005. Paradoxical respiratory sinus arrhythmia in the anesthetized rat. Auton. Neurosci. 118(1-2), 25-31.

Van de Louw, A., Médigue, C., Papelier, Y., Cottin, F., 2008. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 295(6), R1934-R1940.

Vincent, J.L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F., Blecher, S., 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit. Care Med. 26(11), 1793-1800.

Yli-Hankala, A., Porkkala, T., Kaukinen, S., Häkkinen, V., Jäntti, V., 1991. Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation. Acta Physiol. Scand. 141, 399-407.

Zhang, Q., Illanes Manriquez, A., Médigue, C., Papelier, Y., Sorine, M., 2006. An algorithm for robust and efficient location of T-wave ends in electrocardiograms. IEEE Trans. Biomed. Eng. 53(12 Pt 1), 2544-2552.

FIGURES LEGENDS

Figure 1:

Instantaneous cardio-respiratory phase difference in a mechanically ventilated patient over 350 seconds. The two top panels respectively showed raw V_T and RR signals and cardio-respiratory phase difference over 350 seconds. It is worth noticing that no visual difference could be seen on raw RR and V_T at this time scale between B and A periods of the phase difference. Nevertheless, the two bottom panels, zooming on RR and V_T filtered around the 0.33 Hz ventilatory frequency during 45 seconds, showed the 360 degrees (2 л radians) shift (A), and relatively stable phase difference, around 230 d./ 4 r (B). The standard-deviation (SD) of cardio-respiratory phase difference, measured with CDM, included the global variability of the whole signal, whereas the mean phase difference was estimated during stable periods (such as B). This was done by measuring the temporal delay between RR and V_T signals, after HF filtering.

Figure 2:

Mean cardiorespiratory phase differences for the three groups, expressed as radians (r) and degrees (d) on the trigonometric circle.

C : the mean values of the 12 control subjects were comprised in the third quadrant (180 - 270 d.): respiratory and cardiac oscillations were opposite in phase.

MV: the mean values of 21 mechanically ventilated patients without brain injury represented on the circle were scattered over three quadrants: respiratory and cardiac oscillations could be in phase as well as opposite in phase. The 2 remaining subjects presented permanent phase drifts, without even one-minute of stable period allowing a mean angle calculation.

To link time representation of phase difference on figure 1 and trigonometric representation, the mean phase estimated during B in figure 1 was indicated by an arrow on the MV circle.

BD: the mean values of 12 brain dead patients were distributed in the first quadrant (0 - 100 d.): respiratory and cardiac oscillations were in phase.

Figure 3:

Time representation of High-Frequency heart rate variability through a representative subject of the three groups (**C**: control subject; **MV**: mechanically ventilated patient without brain injury; **BD**: brain dead patient), over 250 seconds.

Cardiorespiratory phase differences and High-Frequency-RR amplitude of variability were normalized by mean value to compare their variability between the different subjects, because of the great differences among RR and V_T values between control subjects and patients. The variations of both cardiorespiratory phase difference and High-Frequency-RR amplitude of variability were greater in the mechanically ventilated patient without brain injury, compared to control subject or brain dead patient.

Figure 4:

Time representation of cardiorespiratory phase differences through representative subjects of the three groups. V_T (tidal volume, solid line) and RR (dashed line) time series were high-pass filtered at respiratory frequency over 20 seconds, and expressed in arbitrary units.

C: the 180 d. between V_T and RR oscillations illustrated the cardiorespiratory phase opposition in the control subjects.

MV and **MV'**: two examples of mechanically ventilated patients without brain injury, illustrating an intermediate state between a clear phase opposition and a clear phase synchronisation. In B, the 120 d. between V_T and RR oscillations was very stable, whereas the phase difference slightly increased from 35 to 70 degrees in B'.

BD: the 0 d. between V_T and RR oscillations illustrated the concomitance of the two signals in the brain dead patients.

Figure 5:

Relation between ventilatory and SBP signals.

The two top panels: raw SBP and continuous cardio-respiratory phase difference signals for a MV patient, representative of the MV and BD groups, during 600 seconds. It is worth noticing that, despite changes in raw SBP, phase difference variability over time remained remarkably tiny.

The two bottom panels zoomed on a 20-second period of raw V_T and SBP signals, showing a stable delay very close to 0 degree between V_T and SBP oscillations.

Figure 1

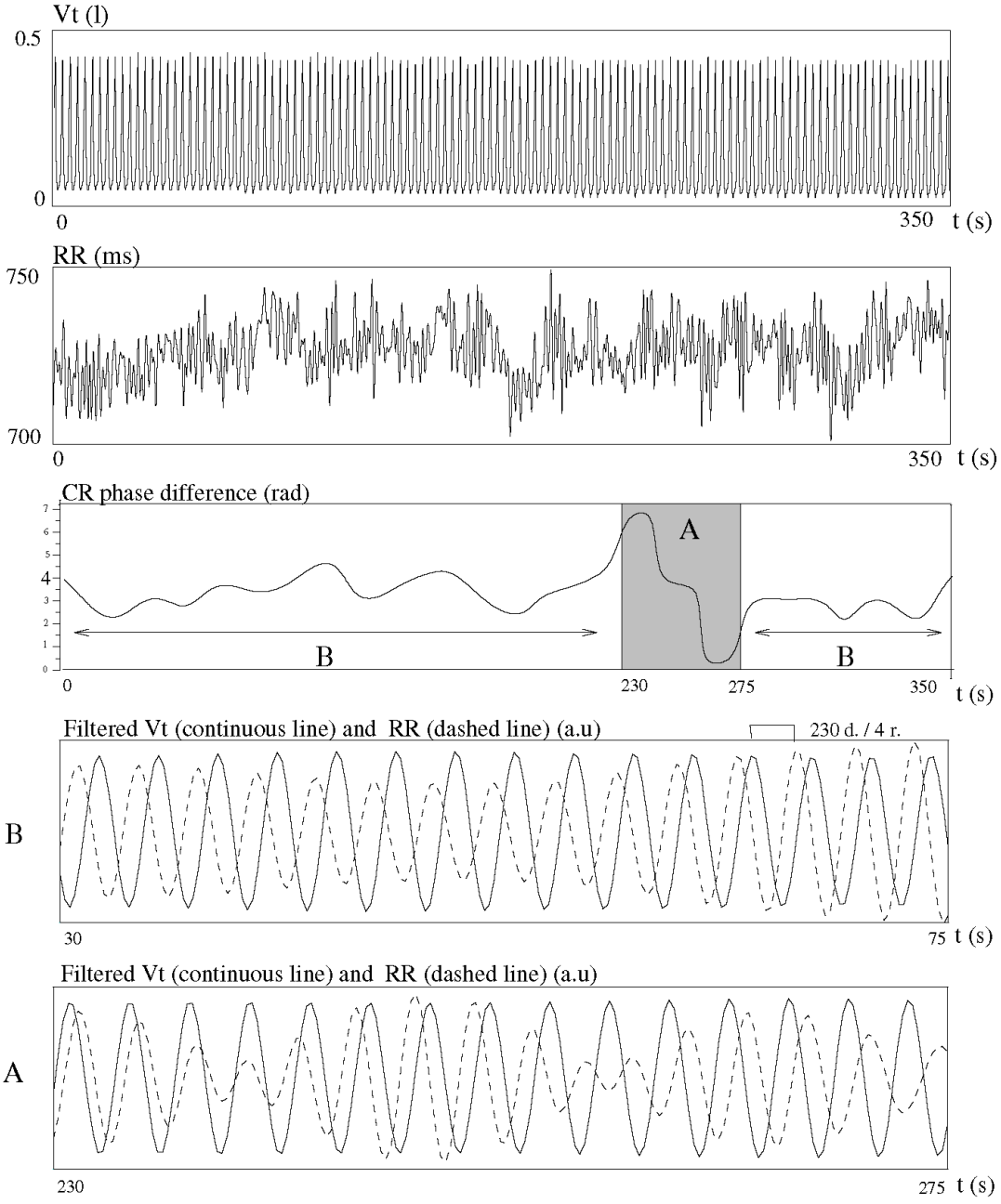

Vt (l)
0.5
0
0
350
t (s)
RR (ms)
750
700
0
350
t (s)
CR phase difference (rad)
A
B
B
0
230
275
350
t (s)
Filtered Vt (continuous line) and RR (dashed line) (a.u)
230 d. / 4 r.
B
30
75
t (s)
Filtered Vt (continuous line) and RR (dashed line) (a.u)
A
230
275
t (s)

Figure 2

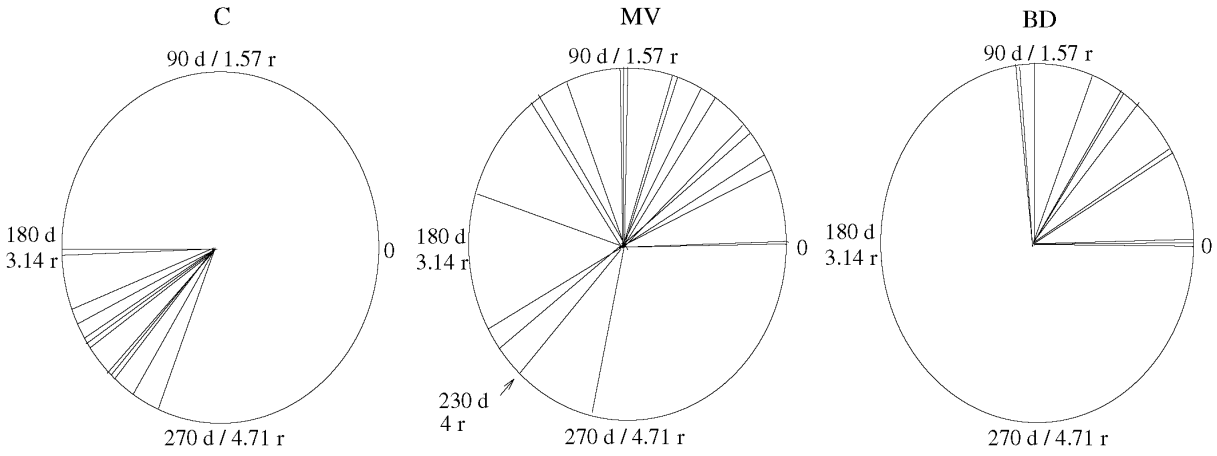

C
90 d / 1.57 r
180 d
3.14 r
0
270 d / 4.71 r
MV
90 d / 1.57 r
180 d
3.14 r
0
230 d
4 r
270 d / 4.71 r
BD
90 d / 1.57 r
180 d
3.14 r
0
270 d / 4.71 r

Figure 3

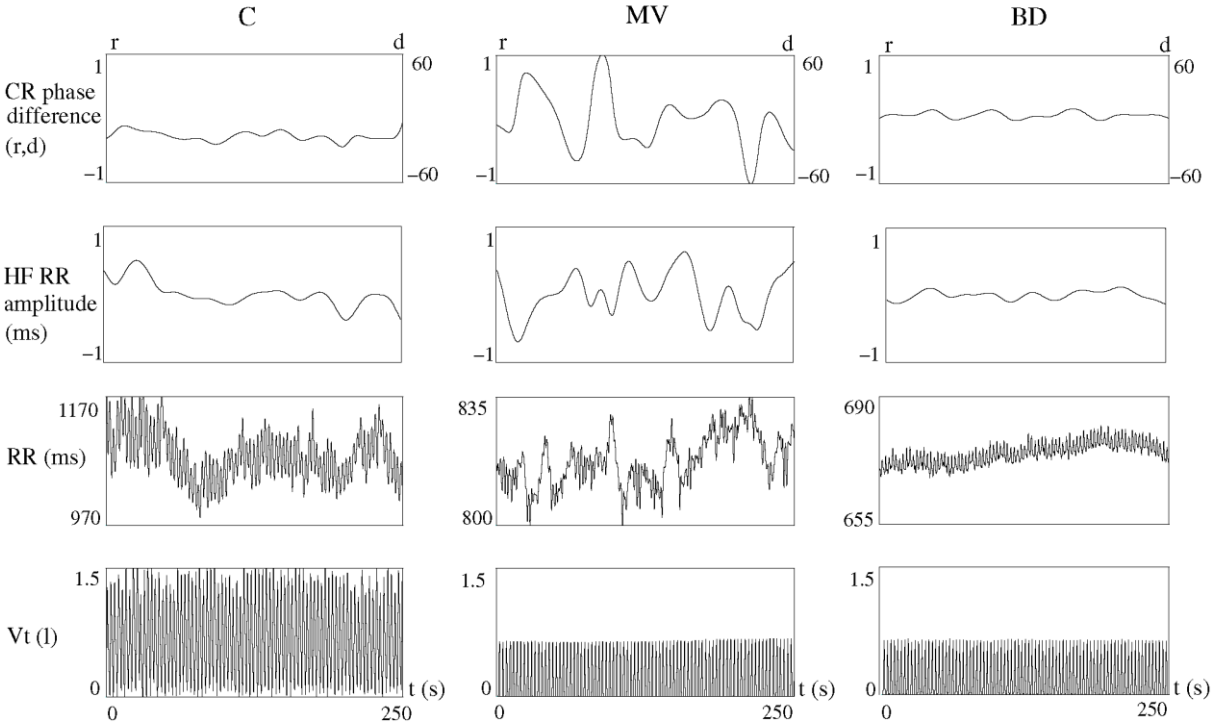

C
MV
BD
r
d
CR phase difference (r,d)
1
−1
60
−60
HF RR amplitude (ms)
RR (ms)
1170
970
835
800
690
655
Vt (l)
1.5
0
t (s)
250

Figure 4

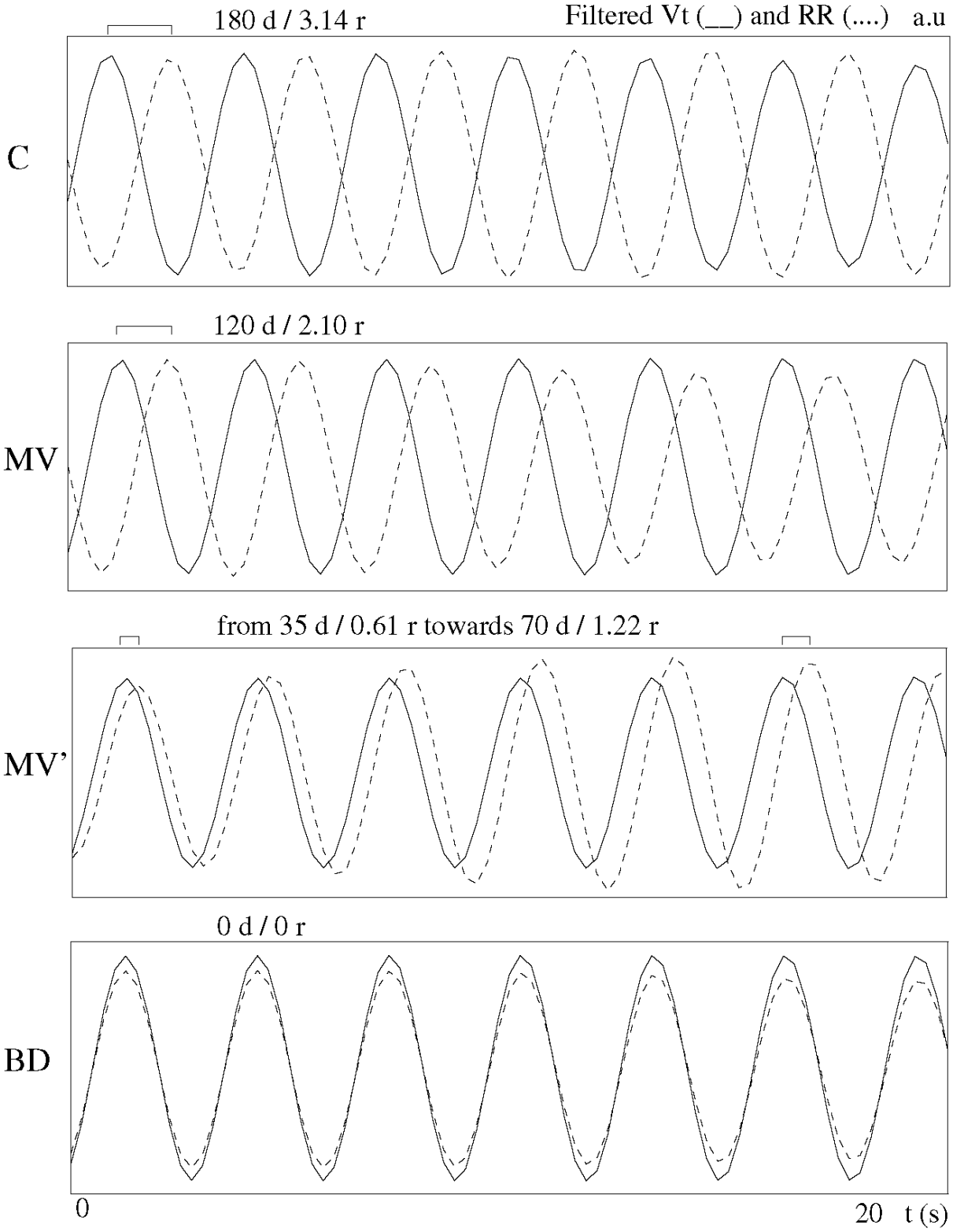

180 d / 3.14 r
Filtered Vt (__) and RR (....) a.u
C
120 d / 2.10 r
MV
from 35 d / 0.61 r towards 70 d / 1.22 r
MV'
0 d / 0 r
BD
0
20 t (s)

Figure 5

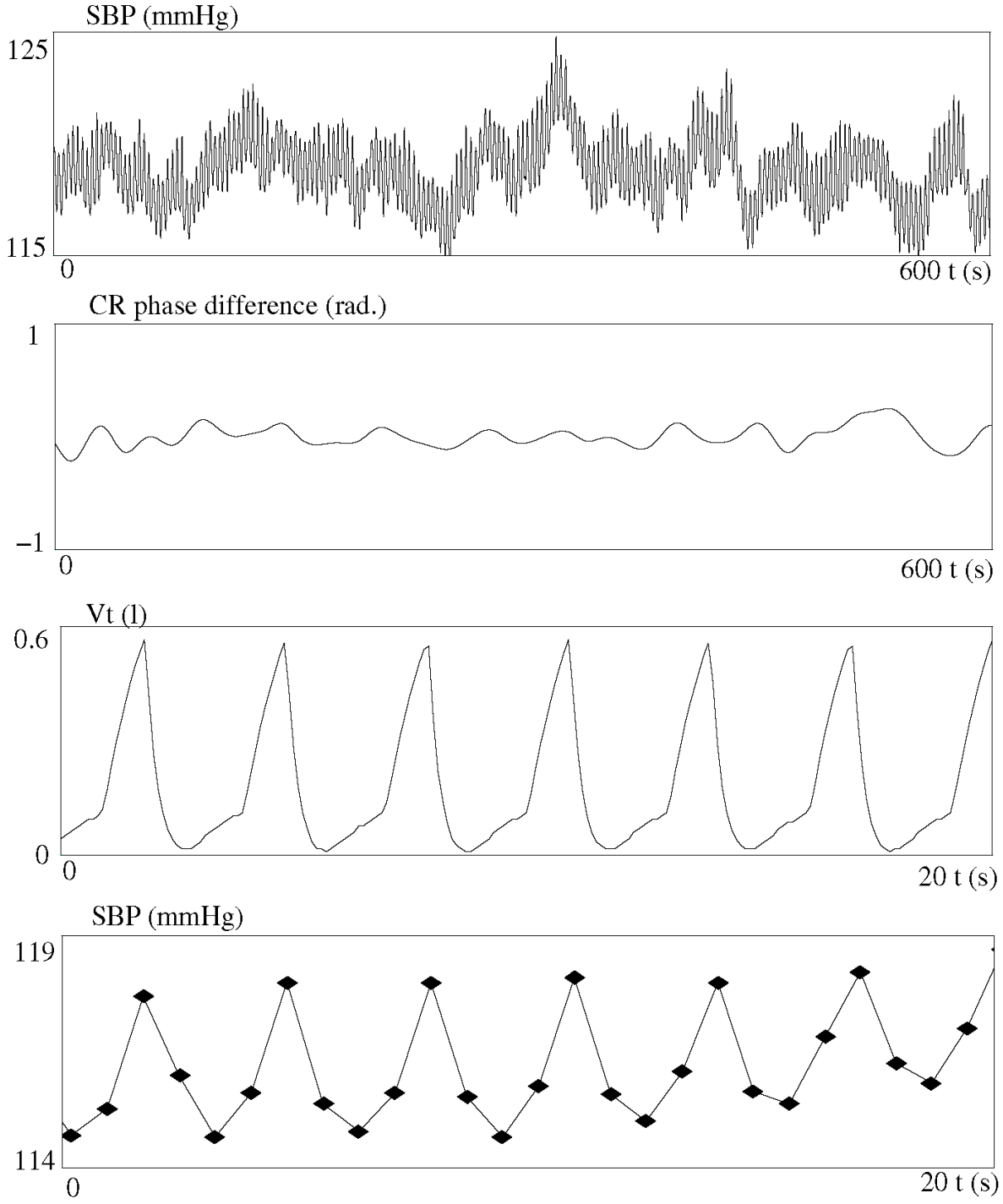

SBP (mmHg)
125
115
0
600 t (s)
CR phase difference (rad.)
1
−1
0
600 t (s)
Vt (l)
0.6
0
0
20 t (s)
SBP (mmHg)
119
114
0
20 t (s)

Table 1: Tidal volume, RR intervals and HF variability of RR intervals (phase and amplitude)

RR series	Parameters	Mechanically ventilated patients without brain injury (MV;n=23)	Brain dead patients (BD;n=12)	Control subjects (C;n=12)	Global *P*	Pairwise *P*
raw V_T	mean (ml)	506 ± 13	469 ± 20	1316 ± 71	0.001	§ †
raw RR	mean (ms)	675 ± 49	602 ± 35	888 ± 40	0.002	§ †
CDM-HF amplitude	mean (ms)	3.91 ± 1.11	1.78 ± 0.30	43.5 ± 8.21	0.001	§ †
normalized CDM-HF	mean (ms)	2.21 ± 0.51	1.09 ± 0.77	3.21 ± 0.25	0.2	
amplitude[1]	SD (ms)	1.30 ± 0.15	0.51 ± 0.16	0.29 ± 0.04	0.001	* §
CDM-CR phase difference	SD (rad)	0.778 ± 0.199	0.209 ±0.073	0.181 ± 0.015	0.02	* §
filtered CR phase	mean (deg)	129 ± 26	51 ± 11	216 ± 6	0.001	* § †
difference[2]	mean (rad)	1.76 ± 0.29	0.90 ± 0.19	3.77 ± 0.11	0.001	* § †

Results were expressed as means ± SEM. V_T: tidal volume; CDM-HF: high-frequency measured with Complex DeModulation (CDM); CDM-CR phase difference: cardiorespiratory phase difference measured with CDM; SD: standard deviation of the instantaneous HF amplitude and cardiorespiratory phase difference; filtered CR phase difference: delay between V_T and RR after HF filtering.

*: MV vs BD; §: MV vs C; †: BD vs C, ($p<0.05$).

[1]: normalization of HF amplitude logarithm by RR and V_T

[2]: n=21; for two subjects, the instantaneous phase difference continuously drifted, without sufficient period for measuring a stable delay between the two filtered signals.

Table 2: characteristics of groups MV and BD

Parameters	Mechanically ventilated patients without brain injury (MV; n=23)	Brain dead patients (BD; n=12)	*p* (MV *vs* BD)
Age (years)	54.7 ± 2.5	51.6 ± 4.5	0.52
SAPS II	63.6 ± 4.7	61.3 ± 3.3	0.74
Pa_{O_2} / Fi_{O_2}	229 ± 23	303 ± 38	0.09
Fi_{O_2} (%)	54 ± 4	48 ± 6	0.19
Pa_{CO_2} (mmHg)	40.6 ± 1.4	37.8 ± 1.9	0.25
SOFA score	9.6 ± 0.9	10.3 ± 0.7	0.59
Vasoactive drugs dosage ($\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$)	0.31 ± 0.07	0.29 ± 0.08	0.93

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score. Results were expressed as means ± SEM. No significant difference appeared between the two groups.

3.4.3 Discussion

Le message principal de cet article est que, chez les patients de réanimation sous ventilation mécanique, les fluctuations dans le temps de l'ASR, en phase et amplitude, ont bien une origine nerveuse centrale.

En effet, on retrouvait chez les volontaires sains, respirant spontanément avec une pression inspiratoire intrathoracique négative, une phase de l'ASR stable au cours du temps et se situant entre 180° et 250°. Ces données correspondent bien à la théorie d'une accélération inspiratoire de la fréquence cardiaque, et aux données déjà publiées (77,119). Il existe une certaine variabilité interindividuelle qui avait déjà été retrouvée par d'autres auteurs (12).

Au cours de la mort encéphalique, où les influences nerveuses centrales ont disparu et ne subsistent que les effets mécaniques périphériques de la ventilation mécanique, l'inversion du régime de pression intrathoracique induisait bien une inversion de la phase de l'ASR, qui se situait dans notre étude entre 0° et 90°, également stable dans le temps.

En revanche, chez les patients sous ventilation mécanique avec des fonctions cérébrales intègres, nous observions une large variabilité de la phase de l'ASR, aussi bien interindividuelle (0° à 260°) qu'intra-individuelle.

Ces résultats suggèrent qu'alors que chez le sujet sain, influences nerveuses et mécaniques s'associent harmonieusement pour générer l'ASR, chez les patients sous ventilation mécanique les centres nerveux peuvent parfois contrecarrer l'influence mécanique de la pression positive, qui tendrait à inverser la phase de l'ASR, et générer ainsi les fluctuations de phase et amplitude observées.

La cause pourrait en être l'existence de stimuli contradictoires sous ventilation mécanique lors de l'inspiration. En effet, les récepteurs pulmonaires à l'étirement sont activés à l'inspiration (60), du fait de la distension pulmonaire, quel qu'en soit le mécanisme (pression positive ou négative). Il est probable que ces récepteurs à l'étirement participent à l'accélération inspiratoire de la fréquence cardiaque puisqu'une étude a montré que l'amplitude

de l'ASR était plus importante lors de la ventilation mécanique conventionnelle que lors de la jet-ventilation à haute fréquence, où la distension parenchymateuse pulmonaire est minime (115). D'un autre côté, la pression artérielle augmente à l'inspiration lors de la ventilation mécanique (alors qu'elle baisse lors de la respiration physiologique) (cf. article 1) de sorte qu'elle tendrait, via un mécanisme baroréflexe, à ralentir la fréquence cardiaque.

Autrement dit, des stimuli contradictoires affectant les centres nerveux bulbaires pourraient expliquer l'instabilité de la phase de l'ASR au cours du temps. Mais des études plus approfondies, notamment sur des modèles animaux permettant d'isoler voies afférentes et efférentes, seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

4. Conclusions et perspectives

Les mécanismes exacts de l'ASR font l'objet de nombreuses controverses. Pour certains, elle a une origine essentiellement nerveuse centrale, les centres bulbaires générant directement les fluctuations des activités sympathiques et parasympathiques, et les variations de l'intervalle RR en résultant. Pour d'autres, l'ASR repose en grande partie sur la mise en jeu du baroréflexe, l'accélération inspiratoire de la fréquence cardiaque étant une réponse à la baisse observée de la pression artérielle, grâce à la stimulation des barorécepteurs. Cette dernière hypothèse implique l'intervention de facteurs mécaniques dans la genèse de l'ASR, puisque la baisse de la pression artérielle à l'inspiration est la conséquence de la dépression intrathoracique. Dans cette optique, l'inversion du régime de pression intrathoracique, tel qu'il est observé au cours de la ventilation mécanique en pression positive, devrait induire une inversion de la phase de l'ASR par rapport à la respiration physiologique.

Une telle inversion de la variabilité respiratoire a bien été retrouvée tout au long de notre travail pour la pression artérielle, dont la différence de phase avec la ventilation était constamment et chez tous les patients inversée par rapport à la respiration physiologique. Ceci montre bien que la variabilité respiratoire de la pression artérielle reconnait essentiellement des déterminants mécaniques, donnée déjà retrouvée dans la littérature.

En revanche, notre première étude a montré que la ventilation mécanique en pression positive ne s'accompagnait pas d'une inversion systématique de la phase de l'ASR. Chez les patients sous ventilation mécanique, la variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque, en phase et en amplitude, connaissait d'importantes variations interindividuelles aussi bien qu'intra-individuelles. Ceci nous a suggéré que l'ASR ne dépendait pas seulement de facteurs mécaniques et de la mise en jeu ultérieure du baroréflexe, mais que des facteurs nerveux centraux étaient bien impliqués, pouvant contrecarrer les effets mécaniques de la ventilation au lieu d'y être harmonieusement associés comme lors de la respiration physiologique. Nous avons pu distinguer deux types de patients en terme de variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque. L'amplitude et la phase de l'ASR étaient relativement stables au cours du temps chez certains d'entre eux, et très variables chez d'autres. Les causes de ces deux types de variations

temporelles de l'ASR ainsi que leur signification physiopathologique et pronostique nous semblent une perspective intéressante ouverte par ce travail. En particulier, il serait utile d'explorer le lien entre hypovolémie et variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque puisque dans la seconde étude, les patients « stables » étaient relativement plus tachycardes et hypotendus que les patients « instables », deux signes associés pour les cliniciens à l'hypovolémie (208). Par ailleurs, de même que la diminution de la variabilité cardiaque revêt un caractère pronostique au cours des cardiomyopathies (215), le caractère pronostique de la stabilité de l'ASR (en phase et amplitude) au cours du temps chez les patients ventilés reste à explorer, puisque dans cette même étude, les patients « stables » avaient un score de gravité et des doses de catécholamines plus élevés, suggérant une plus grande sévérité. Malheureusement, la puissance de notre étude était insuffisante pour démontrer cet effet sur le pronostic.

A la suite de la première étude, et dans l'hypothèse d'une balance entre facteurs mécaniques et nerveux centraux dans la genèse de la phase cardiorespiratoire chez les patients ventilés, nous avons analysé ce que devenait cette phase lorsqu'on cherchait à peser sur la balance, en jouant sur les facteurs mécaniques ou nerveux. Notre hypothèse était que les facteurs mécaniques étaient prépondérants chez les patients « stables » en terme de différence de phase cardiorespiratoire, alors que les facteurs nerveux centraux jouaient un rôle important chez les « instables ».

La seconde étude s'est donc attachée à augmenter le poids des facteurs mécaniques, en majorant le niveau de pression positive dans les voies aériennes à travers la PEEP. Si tant est que l'augmentation de la PEEP favorise effectivement les facteurs mécaniques dans la genèse de l'ASR, nous avons pu montrer qu'à PEEP 10, l'ASR était plus stable dans le temps qu'à PEEP 5 (en phase et amplitude), certains patients passant même du groupe instable au groupe stable en augmentant la PEEP. De plus, cette étude a montré que les patients « stables » avaient une amplitude de variabilité cardiaque en HF et un gain du baroréflexe plus faibles que les patients « instables », suggérant une moindre efficience du système nerveux autonome chez les premiers. Nous pensons que ces résultats renforcent l'hypothèse d'une dualité entre facteurs mécaniques et nerveux centraux, puisque l'augmentation de la contrainte mécanique se fait au

détriment de l'efficience du système nerveux autonome. Le principal point de discussion soulevé par ce travail est que jusqu'à présent, les études publiées démontraient plutôt un effet bénéfique de la ventilation en pression positive sur le système nerveux autonome, que ce soit une augmentation de la variabilité cardiaque ou du gain du baroréflexe. Mais ces études concernaient essentiellement des patients atteints de SAOS ou de BPCO, et s'intéressaient aux effets chroniques de la pression positive (3 à 6 mois), en ventilation spontanée. Il semble difficile de comparer ces patients avec ceux inclus dans notre travail, qui ont par exemple des valeurs moyennes de gain du baroréflexe très inférieures à celles des études précitées. On peut donc concevoir que la PEEP donne des résultats différents dans des populations très différentes (patients de réanimation en état critique), appliquée de façon aigue (*versus* chronique) et avec des modes ventilatoires très différents (ventilation contrôlée *versus* ventilation spontanée).

Enfin, la troisième étude a analysé la différence de phase cardiorespiratoire en l'absence de facteur nerveux central, en l'occurrence chez des patients en état de mort encéphalique. Nous avons confirmé qu'en présence des seuls facteurs mécaniques (patients en état de mort encéphalique), la différence de phase cardiorespiratoire était bien inversée lors de la ventilation en pression positive par rapport à la respiration spontanée (sujets contrôles), mais que lorsqu'intervenaient des facteurs nerveux centraux (patients ventilés indemnes de lésion cérébrale), de larges variations inter-patient et intra-patient de cette phase étaient observées. Ces variations temporelles de la différence de phase cardiorespiratoire chez les patients ventilés sont donc très probablement liées aux centres nerveux bulbaires, qui semblent s'opposer parfois et chez certains patients aux effets mécaniques de la ventilation en pression positive. Notre seconde étude suggère que les patients dont les centres nerveux sont capables de « s'opposer » à l'effet mécanique de la pression positive (c'est-à-dire les patients instables) sont les moins sévèrement atteints, mais ceci reste à démontrer. La perspective offerte par ces résultats est probablement la recherche de modes ventilatoires moins rigides et préservant mieux le système nerveux autonome, puisque la dysfonction autonome semble associée à une surmortalité chez les patients de réanimation. A ce titre, il a par exemple été montré que la ventilation fractale, qui cherche à reproduire la variabilité physiologique de la respiration spontanée, augmentait

l'amplitude de l'ASR (157). Il pourrait être intéressant de déterminer si d'autres modes ventilatoires couramment utilisés, et notamment les modes d'assistance « partielle » (ventilation spontanée avec aide inspiratoire) préservant le déclenchement des cycles ventilatoires par le patient lui-même, sont associés à une plus grande efficience du système nerveux autonome.

Bibliographie

1. **Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR, Collins CH, Smith MB, Ledingham IM, Wallace PG.** Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2(8665):704-9, 1989.

2. **Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ.** Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213(4504):220-2, 1981.

3. **Anel R, Kumar A.** Human endotoxemia and human sepsis: limits to the model. *Crit Care.* 9(2):151-2, 2005.

4. **Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P.** Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock; a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:458-465, 1999.

5. **Anrep GV, Pascual W, Rossler R.** Respiratory variations of the heart rate. I. The reflex mechanism of the respiratory arrhythmia. *Proceedings of the Royal Society, Series B, 119:*191-217, 1936.

6. **Anrep GV, Pascual W, Rossler R.** Respiratory variations in heart rate. II. The central mechanism of the sinus arrhythmia and the interrelationships between central and reflex mechanisms. *Proceedings of the Royal Society, Series B, 119*:218-230, 1936.

7. **Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M.** Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 45(3):202-6, 1987.

8. **Baillard C, Gonçalves P, Mangin L, Swynghedauw B, Mansier P.** Use of time frequency analysis to follow transitory modulation of the cardiac autonomic system in clinical studies. *Auton Neurosci*. 90(1-2):24-8, 2001.

9. **Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ.** Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med.* 9(7):661-70, 2002.

10. **Batchinsky AI, Salinas J, Kuusela T, Necsoiu C, Jones J, Cancio LC.** Rapid prediction of trauma patient survival by analysis of heart rate complexity: impact of reducing data set size. *Shock.* 32(6):565-71, 2009.

11. **Beloka SP, Gouveia S, Gujic M, Naeije R, Rocha AP, van de Borne P.** Differential effects of oral beta blockade on cardiovascular and sympathetic regulation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 14(4):323-31, 2009.

12. **Ben Lamine S, Calabrese P, Perrault H, Dinh TP, Eberhard A, Benchetrit G.** Individual differences in respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286(6):H2305-12, 2004.

13. **Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R.** The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 149(3 Pt 1):818-24, 1994.

14. **Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS.** Respiratory sinus arrhythmia : autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 30 :183-196, 1993.

15. **Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.** Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 69(9):891-8, 1992.

16. **Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ.** Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 93(12):2142-51, 1996.

17. **Boker A, Graham MR, Walley KR, McManus BM, Girling LG, Walker E, Lefevre GR, Mutch WA.** Improved arterial oxygenation with biologically variable or fractal ventilation using low tidal volumes in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 165(4):456-62, 2002.

18. **Boker A, Haberman CJ, Girling L, Guzman RP, Louridas G, Tanner JR, Cheang M, Maycher BW, Bell DD, Doak GJ.** Variable ventilation improves perioperative lung function in patients undergoing abdominal aortic aneurysmectomy. *Anesthesiology* 100(3):608-16, 2004.

19. **Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, Vicario ML, Apicella C, Rao MA, Nicolai E, Volpe M.** Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 138(2 Pt 1):273-84, 1999.

20. **Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, Castiglioni P, Marrone O, Romano S, Salvaggio A, Mancia G, Bonsignore G, Di Rienzo M.** Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur Respir J* 27(1):128-35, 2006.

21. **Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, Pantoni CB, Simões RP, Martins LE, Catai AM.** Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med.* 102(8):1117-23, 2008.

22. **Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, Skulberg A, Bruun JN, Halvorsen S, Sørensen E.** Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis.* 159(2):195-204, 1989.

23. **Brennan JM, Blair JE, Hampole C, Goonewardena S, Vasaiwala S, Shah D, Spencer KT, Schmidt GA.** Radial artery pulse pressure variation correlates with brachial artery peak velocity variation in ventilated subjects when measured by internal medicine residents using hand-carried ultrasound devices. *Chest* 131(5):1301-7, 2007.

24. **Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network.**

Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 351(4):327-36, 2004.

25. **Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A.** Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 92(3):715-26, 2000.

26. **Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC.** Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 176(12):1274-80, 2007.

27. **Campbell MJ.** Spectral analysis of clinical signals: an interface between medical statisticians and medical engineers. *Stat Methods Med Res*. 5(1):51-66, 1996.

28. **Carvalho NC, Beda A, de Abreu MG, Spieth PM, Granja-Filho P, Jandre FC, Giannella-Neto A.** Comparison of objective methods to classify the pattern of respiratory sinus arrhythmia during mechanical ventilation and paced spontaneous breathing. *Physiol Meas*. 30(11):1151-62, 2009.

29. **Cheng Y, Cohen B, Oréa V, Barrès C, Julien C.** Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity and spontaneous rhythms at Mayer wave's frequency in rats. *Auton Neurosci*. 30;111(2):80-8, 2004.

30. **Cnockaert L, Migeotte PF, Daubigny L, Prisk GK, Grenez F, Sá RC.** A method for the analysis of respiratory sinus arrhythmia using continuous wavelet transforms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 55(5):1640-2, 2008.

31. **Cohen MA, Taylor JA.** Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 542(Pt 3):669-83, 2002.

32. **Coleman TG.** Arterial baroreflex control of heart rate in the conscious rat. *Am J Physiol*. 238(4):H515-20, 1980.

33. **Coleridge HM, Coleridge JCG.** Afferent innervation of lungs, airways, and pulmonary artery. In I. H. Zucker & J. P. Gilmore (Eds.), *The reflex control of circulation*. (pp. 579-607). Boca-Raton, FL: CRC Press. 1991.

34. **Colombo R, Mazzuero G, Spinatonda G, Lanfranchi P, Giannuzzi P, Ponikowski P, Coats AJ, Minuco G.** Comparison between spectral analysis and the phenylephrine method for the assessment of baroreflex sensitivity in chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 97(4):503-13, 1999.

35. **Constant I, Abbas M, Boucheseiche S, Laude D, Murat I.** Non-invasive assessment of cardiovascular autonomic activity induced by brief exposure to 50% nitrous oxide in children. *Br J Anaesth*. 88(5):637-43, 2002.

36. **Constant I, Laude D, Hentzgen E, Murat I.** Does halothane really preserve cardiac baroreflex better than sevoflurane? A noninvasive study of spontaneous baroreflex in children anesthetized with sevoflurane versus halothane. *Anesth Analg*. 99(2):360-9, 2004.

37. **Cooley RL, Montano N, Cogliati C, Van de Borne P, Richenbacher W, Oren R, Somers VK.** Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation*. 98: 556-561, 1998.

38. **Corrado A, Gorini M, Villella G, De Paola E.** Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old noninvasive technique reconsidered. *Eur Respir J*. 9(7):1531-44, 1996.

39. **Corrado A, Gorini M, Melej R, Baglioni S, Mollica C, Villella G, Consigli GF, Dottorini M, Bigioni D, Toschi M, Eslami A.** Iron lung versus mask ventilation in acute exacerbation of COPD: a randomised crossover study. *Intensive Care Med*. 35(4):648-55, 2009.

40. **Corthout J, Van Huffel S, Mendez MO, Bianchi AM, Penzel T, Cerutti S.** Automatic screening of Obstructive Sleep Apnea from the ECG based on Empirical Mode Decomposition and wavelet analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 3608-11, 2008.

41. **Cottin F, Médigue C, Leprêtre PM, Papelier Y, Koralsztein JP, Billat V.** Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*. 36(4):594-600, 2004.

42. **Cottin F, Médigue C, Lopes P, Leprêtre PM, Heubert R, Billat V.** Ventilatory thresholds assessment from heart rate variability during an incremental exhaustive running test. *Int J Sports Med*. 28(4):287-94, 2007.

43. **Cottin F, Médigue C, Papelier Y.** Effect of heavy exercise on spectral baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in well-trained humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295(3):H1150-H1155, 2008.

44. **Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC.** Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res*. 32(5):564-76, 1973.

45. **Daly, M de B.** Interactions between respiration and circulation. In N.S. Cherniack & J. G. Widdicombe (Eds). *Handbook of Physiology: the respiratory system II*. (pp 529-594). Bethesda, MD: American Physiological Society, 1985.

46. **De Boer RW, Karemaker JM, Strackee J.** Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 23(4):352-8, 1985.

47. **Davidson NS, Goldner A, McClosky DL**. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and cardiac vagal efferent nerve activity. *J. Physiol. (London)*. 259: 523-530, 1976.

48. **Di Rienzo M, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Mancia G, Pedotti A.** Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 280(3):R744-51, 2001.

49. **Dick TE, Baekey DM, Paton JF, Lindsey BG, Morris KF.** Cardio-respiratory coupling depends on the pons. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 168(1-2):76-85, 2009.

50. **Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L.** Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 82(1):22-5, 1998.

51. **Dornhorst AC, Howard P, Leathart GL.** Respiratory variations in blood pressure. *Circulation* 6(4):553-8, 1952.

52. **Drinker PA, McKhann CF 3rd.** Landmark perspective: The iron lung. First practical means of respiratory support. *JAMA* 255(11):1476-80, 1986.

53. **Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E.** Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med*. 285(16):877-83, 1971.

54. **Eckberg DL.** Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol*. 54(4):961-6, 1983.

55. **Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG.** Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol*. 365:181-96, 1985.

56. **Eckberg DL, Rea RF, Andersson OK, Hedner T, Pernow J, Lundberg JM, Wallin BG.** Baroreflex modulation of sympathetic activity and sympathetic neurotransmitters in humans. *Acta Physiol Scand*. 133(2):221-31, 1988.

57. **Eckberg DL, Sleight P.** Human Baroreflexes in Health and Disease. In: Eckberg DL, Sleight P, (eds): Oxford, Clarendon Press, 1992.

58. **Eckberg DL.** The human respiratory gate. *J. Physiol*. 548:339-352, 2003.

59. **Eckberg DL.** Point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol*. 106(5):1740-2; discussion 1744, 2009.

60. **Ehrhardt H, Sindelar R, Jonzon A, Rieger-Fackeldey E, Schaller P, Schulze A, Sedin G.** Effects of the inspiratory pressure waveform during patient-triggered ventilation on

pulmonary stretch receptor and phrenic nerve activity in cats. *Crit. Care Med.* 29(6), 1207-1214, 2001.

61. **Engoren M.** Approximate entropy of respiratory rate and tidal volume during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 26(11):1817-23, 1998.

62. **Epstein SK, Ciubotaru RL.** Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 158(2):489-93, 1998.

63. **Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, Fernández R, de la Cal MA, Benito S, Tomás R, et al.** A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med.* 332(6):345-50, 1995.

64. **Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL.** Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119**:**867–873, 2001.

65. **Feldman JL, Ellenberger HH**. Central coordination of respiratory and cardiovascular control in mammals. *Ann. Rev. Physiol*. 50: 593-606, 1988.

66. **Fiamma MN, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T.** Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 292(5):R1985-93, 2007.

67. **Fietze I, Romberg D, Glos M, Endres S, Theres H, Witt C, Somers VK.** Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 96(3):1155-60, 2004.

68. **Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH.** Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 78(4):683-92, 1993.

69. **Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S, Alicandri C.** Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol*. 246(6 Pt 2):H838-42, 1984.

70. **Fourier J.** Théorie analytique de la chaleur. Texte publié dans : " Œuvres de Fourier ", tome 1. *Gauthiers-Villars et fils*. Paris. 1888.

71. **Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, Tenaillon A, Dupas B.** CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 30(8):1566-70, 2009.

72. **Frazier SK, Moser DK, Stone KS.** Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. *Biol Res Nurs*. 2(3):167-74, 2001.

73. **Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A.** Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 81(2):537-47, 1990.

74. **Garet M, Barthélémy JC, Degache F, Pichot V, Duverney D, Roche F.** Modulations of human autonomic function induced by positive pressure-assisted breathing. *Clin Physiol Funct Imaging*. 26(1):15-20, 2006.

75. **Gates GJ, Mateika SE, Basner RC, Mateika JH.** Baroreflex sensitivity in nonapneic snorers and control subjects before and after nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 126(3):801-7, 2004.

76. **Giardino ND, Glenny RW, Borson S, Chan L.** Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 284(5):H1585-91, 2003.

77. **Gilad O, Swenne CA, Davrath LR, Akselrod S.** Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 288(2):H504-10, 2005.

78. **Gilbey MP, Jordan D, Richter DW, Spyer KM**. Synaptic mechanisms involved in the respiratory modulation of vagal cardioinhibitory neurons in the cat. *J. Physiol*. 356:65-78, 1984.

79. **Gilman MP, Floras JS, Usui K, Kaneko Y, Leung RS, Bradley TD.** Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)*. 114(3):243-9, 2008.

80. **Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF.** Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med*. 24(7):1117-24, 1996.

81. **Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng CK, Stanley HE.** Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99 Suppl 1:2466-72, 2002.

82. **Goldstein B, Fiser DH, Kelly MM, Mickelsen D, Ruttimann U, Pollack MM.** Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome. *Crit Care Med*. 26(2):352-7, 1998.

83. **Gootman PM, Cohen MI.** The interrelationships between sympathetic discharge and central respiratory drive. In *Central Rhythms and Regulation*, ed Umbach W and Koepchen HP, pp 127-144. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1974.

84. **Grossman P, Stemmler G, Meinhardt E**. Paced respiratory sinus arrhythmia as an index of cardiac sympathetic tone during varying behavioral tasks. *Psychophysiology*. 27: 404-416, 1990.

85. **Guz A, Innes JA, Murphy K**. Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed Doppler ultrasound. *J. Physiol. (Lond.)* 393:499-512, 1987.

86. **Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN.** Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA*. 266(20):2870-5, 1991.

87. **Hayano J, Taylor JA, Yamada A, Mukai S, Hori R, Asakawa T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K, Fujinami T.** Continuous assessment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. *Am J Physiol*. 264(4 Pt 2):H1229-38, 1993.

88. **Hayano J, Taylor JA, Mukai S, Okada A, Watanabe Y, Takata K, Fujinami T.** Assessment of frequency shifts in RR interval variability and respiration with complex demodulation. *J Appl Physiol*. 77(6):2879-88, 1994.

89. **Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, Peter JH, Vogelmeier C.** Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 23(2):255-62, 2004.

90. **Hirsch JA, Bishop B**. Respiratory sinus arrythmia in humans : how breathing pattern modulates heart rate . *Am. J. Physiol*. 241:H620-629, 1981.

91. **Ho KK, Moody GB, Peng CK, Mietus JE, Larson MG, Levy D, Goldberger AL.** Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 96(3):842-8, 1997.

92. **Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, Despotis GD, Re L, Schuessler RB, Kleiger RE, Rottman JN.** RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 98(5):429-34, 1998.

93. **Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Gan K, Phillipson EA.** Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications. *J Appl Physiol* 78:2003-2013, 1995.

94. **Huikuri HV, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Puukka P, Räihä IJ, Sourander LB.** Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 97(20):2031-6, 1998.

95. **Innes JA, De Cort SC, Kox W, Guz A.** Within-breath modulation of left ventricular function during normal breathing and positive-pressure ventilation in man. *J. Physiol*. 460:487-502, 1993.

96. **Iyengar N, Peng CK, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA.** Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol*. 271(4 Pt 2):R1078-84, 1996.

97. **Jan BU, Coyle SM, Oikawa LO, Lu SE, Calvano SE, Lehrer PM, Lowry SF.** Influence of acute epinephrine infusion on endotoxin-induced parameters of heart rate variability: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 249(5):750-6, 2009.

98. **Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP.** Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 68: 266-274, 1983.

99. **Jasson S, Médigue C, Maison-Blanche P, Montano N, Meyer L, Vermeiren C, Mansier P, Coumel P, Malliani A, Swynghedauw B.** Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time-/frequency-domain method. *Circulation*. 96(10):3521-6, 1997.

100. **Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B.** Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci*. 147(1-2):91-6, 2009.

101. **Jennum P, Riha RL.** Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 33(4):907-14, 2009.

102. **Jordan J, Tank J, Shannon JR, Diedrich A, Lipp A, Schröder C, Arnold G, Sharma AM, Biaggioni I, Robertson D, Luft FC.** Baroreflex buffering and susceptibility to vasoactive drugs. *Circulation*. 105(12):1459-64, 2002.

103. **Julien C, Parkes MJ, Tzeng SY, Sin PY, Ainslie PN, van de Borne P, Fortrat JO, Custaud MA, Gharib C, Porta A, Vallais F, Baselli G, Pagani M, Lucini D, Hughson RL, Taylor JA, Tan CO, Baekey DM, Dick TE, Paton JF, Taha B.** Comments on point:counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol*. 106(5):1745-9, 2009.

104. **Kamath MV, Fallen EL.** Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng* 21(3):245-311, 1993.

105. **Karemaker JM.** Counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. *J Appl Physiol*. 106(5):1742-3; discussion 1744, 2009.

106. **Kasaoka S, Nakahara T, Kawamura Y, Tsuruta R, Maekawa T.** Real-time monitoring of heart rate variability in critically ill patients. *J Crit Care*. Sep 23, 2009.

107. **Katona PG, Jih F.** Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 39(5):801-5, 1975.

108. **Kay SM, Marple SL**. Spectrum analysis: a modern perspective. *Proc. IEEE*. 69:1380-1419. 1981.

109. **Kayshap RL.** Inconsistency of the AIC rule for estimating the order of autoregressive models. *IEEE Trans. Autom. Cont*. 25: 996-997, 1980.

110. **Kennedy SK, Weintraub RM, Skillman JJ.** Cardiorespiratory and sympathoadrenal responses during weaning from controlled ventilation. *Surgery* 82(2):233-40, 1977.

111. **Khoo MC.** Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir. Physiol.* 122(2-3):167-182, 2000.

112. **Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sassoon CS.** Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 164(5):807-12, 2001.

113. **Kobayashi M, Musha T.** 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans Biomed Eng.* 29(6):456-7, 1982.

114. **Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R, Hayano J.** Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health.* 31(5):360-6, 2005.

115. **Koh J, Brown TE, Beightol LA, Eckberg DL.** Contributions of tidal lung inflation to human R-R interval and arterial pressure fluctuations. *J. Auton. Nerv. Syst.* 68(1-2), 89-95, 1998.

116. **Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ.** CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J.* 32(6):1488-96, 2008.

117. **Kollai M, Mizsei G.** Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *J Physiol.* 424:329-42, 1990.

118. **Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphaël JC, Gajdos P, Annane D.** Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med.* 29(7):1380-5, 2001.

119. **Kotani K, Takamasu K, Jimbo Y, Yamamoto Y.** Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: insight from respiratory-phase domain analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 294(3):H1481-9, 2008.

120. **Kress JP, Hall JB.** Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med.* 34(10):2541-6, 2006.

121. **Kurita S, Kawamoto M, Hidaka S, Yuge O.** Positive end-expiratory pressure depressed cardiovascular autonomic nervous system activity in acute brain damaged rabbits under general anesthesia. *Hiroshima J Med Sci.* 52(4):59-67, 2003.

122. **La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351(9101):478-84, 1998.

123. **La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G.** Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 13(2):191-207, 2008.

124. **Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ.** Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 51(18):1725-33, 2008.

125. **Lai HY, Yang CC, Cheng CF, Huang FY, Lee Y, Shyr MH, Kuo TB.** Effect of esmolol on positive-pressure ventilation-induced variations of arterial pressure in anaesthetized humans. *Clin Sci (Lond).* 107(3):303-8, 2004.

126. **Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ES, Mäkikallio TH, Jalonen JR, Helenius H, Sariola-Heinonen K, Yli-Mäyry S, Scheinin H.** Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology* 93(1):69-80, 2000.

127. **Lambert P, Sloth E, Smith B, Hansen LK, Koefoed-Nielsen J, Tønnesen E, Larsson A.** Does a positive end-expiratory pressure-induced reduction in stroke volume indicate preload responsiveness? An experimental study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 51(4):415-425, 2007.

128. **Larsen PD, Trent EL, Galletly DC.** Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. *Br J Anaesth* 82:546-550, 1999.

129. **Laude D, Goldman M, Escourrou P, Elghozi JL.** Effect of breathing pattern on blood pressure and heart rate oscillations in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 20(10):619-26, 1993.

130. **Laude D, Baudrie V, Elghozi JL.** Applicability of recent methods used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity to resting mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 294(1):R142-50, 2008.

131. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270(24):2957-63, 1993.

132. **Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, Ravid M.** Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Auton Nerv Syst*. 19(2):119-25, 1987.

133. **Lockhat D, Langleben D, Zidulka A.** Hemodynamic differences between continual positive and two types of negative pressure ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 146(3):677-80, 1992.

134. **Lurje L, Wennerblom B, Tygesen H, Karlsson T, Hjalmarson A.** Heart rate variability after acute myocardial infarction in patients treated with atenolol and metoprolol. *Int J Cardiol*. 60(2):157-64, 1997.

135. **Maestri R, Pinna GD, Mortara A, La Rovere MT, Tavazzi L.** Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. *J Am Coll Cardiol*. 31(2):344-51, 1998.

136. **Maetzler W, Liepelt I, Berg D.** Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 8(12):1158-71, 2009.

137. **Mahon NG, Hedman AE, Padula M, Gang Y, Savelieva I, Waktare JE, Malik MM, Huikuri HV, McKenna WJ.** Fractal correlation properties of R-R interval dynamics in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 4(2):151-8, 2002.

138. **Mäkikallio TH, Ristimäe T, Airaksinen KE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV.** Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol*. 81(1):27-31, 1998.

139. **Malik M.** Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol*. 13(1):36-44, 1998.

140. **Malik M, Camm AJ, Janse MJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ.** Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *J Am Coll Cardiol*. 35(5):1263-75, 2000.

141. **Mangin L, Monti A, Médigue C, Macquin-Mavier I, Lopes M, Gueret P, Castaigne A, Swynghedauw B, Mansier P.** Altered baroreflex gain during voluntary breathing in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3(2):189-95, 2001.

142. **Mangin L, Monti A., Médigue C.** Cardiorespiratory system dynamics in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 5:617-625, 2002.

143. **Manzella D, Paolisso G.** Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 108(2):93-9, 2005.

144. **Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A.** Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 37(9):2642-7, 2009.

145. **Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study.** Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 173(8):910-6, 2006.

146. **Mendez MO, Corthout J, Van Huffel S, Matteucci M, Penzel T, Cerutti S, Bianchi AM.** Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ECG based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. *Physiol Meas*. 31(3):273-89, 2010.

147. **Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL.** Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*. 159(3):935-9, 1999.

148. **Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL.** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 162(1):134-8, 2000.

149. **Michard F, Teboul JL.** Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 4(5):282-9, 2000.

150. **Møller S, Iversen JS, Henriksen JH, Bendtsen F.** Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 292(6):H2966-72, 2007.

151. **Monmeneu JV, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J, Llácer A, García-Civera R, Ruiz R, Sanjuán R, Burguera M, López-Merino V.** Relationships between heart rate variability, functional capacity, and left ventricular function following myocardial infarction: an evaluation after one week and six months. *Clin Cardiol*. 24(4):313-20, 2001.

152. **Monti A., Médigue C, Mangin L.** Instantaneous parameter estimation in cardiovascular time series by harmonic and time-frequency analysis. *IEEE trans Biomed Eng* 49(12):1547-1556, 2002.

153. **Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG.** Hemodynamic effects of intermittent positive pressure ventilation. *Anesthesiology* 27: 584-590, 1966.

154. **Morris JA, Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell FE Jr, Williams AE, Cao H, Jenkins JM.** Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1425 trauma patients. *J Trauma* 60:1165-1174, 2006.

155. **Musialek P, Lei M, Brown HF, Paterson DJ, Casadei B.** Nitric oxide can increase heart rate by stimulating the hyperpolarization-activated inward current, I(f). *Circ Res.* 81(1):60-8, 1997.

156. **Mussalo H, Vanninen E, Ikäheimo R, Laitinen T, Laakso M, Länsimies E, Hartikainen J.** Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol.* 21(5):594-604, 2001.

157. **Mutch WA, Graham MR, Girling LG, Brewster JF.** Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia. *Respir Res.* 6:41, 2005.

158. **Myers RW, Pearlman AS, Hyman RM, Goldstein RA, Kent KM, Goldstein RE, Epstein SE.** Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation* 49(5):943-7, 1974.

159. **Notarius CF, Butler GC, Ando S, Pollard MJ, Senn BL, Floras JS.** Dissociation between microneurographic and heart rate variability estimates of sympathetic tone in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 96(6):557-65, 1999.

160. **Orini M, Giraldo BF, Bailón R, Vallverdu M, Mainardi L, Benito S, Díaz I, Caminal P.** Time-frequency analysis of cardiac and respiratory parameters for the prediction of ventilator weaning. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2793-6, 2008.

161. **Osterhues HH, Kochs M, Hombach V.** Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *Am Heart J.* 135(5 Pt 1):755-61, 1998.

162. **Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E.** Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 59(2):178-93, 1986.

163. **Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A.** Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 12(6):600-10, 1988.

164. **Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK.** Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 95(6):1441-8, 1997.

165. **Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ, Bas J.** Baroreceptor reflex sensitivity index derived from Phase 4 of the Valsalva maneuver. *Hypertension* 3(6 Pt 2):II-134-7, 1981.

166. **Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G.** Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 12(2):214-22, 1988.

167. **Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G.** Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: A critical appraisal. *Hypertens.* 25: 1276-1286, 1995.

168. **Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Bonsignore G, Mancia G.** Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens.* 15(12 Pt 2):1621-6, 1997.

169. **Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, Castiglioni P**. Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol*. 101(2):676-8, 2006.

170. **Parish JM, Somers VK.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 79(8):1036-46, 2004.

171. **Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL.** Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5(1):82-7, 1995.

172. **Penzel T, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A.** Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng*. 50(10):1143-51, 2003.

173. **Perel A, Pizov R, Cotev S.** Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 67(4):498-502, 1987.

174. **Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, Antoniadis A, Busso T, Roche F, Costes F, Quintin L, Lacour JR, Barthélémy JC.** Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol*. 86(3):1081-91, 1999.

175. **Pickering TG, Gribbin B, Sleight P.** Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovasc Res*. 6(3):277-83, 1972.

176. **Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, Puukka P, Skyttä J, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV.** Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence : comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 100(4):393-9, 1999.

177. **Pincus SM.** Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88(6):2297-301, 1991.

178. **Pincus SM, Goldberger AL.** Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol*. 266(4 Pt 2):H1643-56, 1994.

179. **Pinna GD, Maestri R.** New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. *Med Biol Eng Comput*. 40(1):79-84, 2002.

180. **Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, Robbi E, Cobelli F, La Rovere MT.** Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 46(7):1314-21, 2005.

181. **Pinsky MR.** The effects of mechanical ventilation on the cardiovascular system. *Crit Care Clin*. 6(3):663-78, 1990.

182. **Pinsky MR.** The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med*. 23(5):493-503, 1997.

183. **Pinsky MR, Payen D.** Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 9(6):566-72, 2005.

184. **Pizov R, Eden A, Bystritski D, Kalina E, Tamir A, Gelman S.** Arterial and Plethysmographic Waveform Analysis in Anesthetized Patients with Hypovolemia. *Anesthesiology* 2010 Jun 3. [Epub ahead of print].

185. **Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb-Peploe K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ.** Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 79(12):1645-50, 1997.

186. **Poulsen SH, Jensen SE, Møller JE, Egstrup K.** Prognostic value of left ventricular diastolic function and association with heart rate variability after a first acute myocardial infarction. *Heart* 86(4):376-80, 2001.

187. **Raczak G, la Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Swiatecka G.** Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. *Clin Sci (Lond)*. 100(1):33-41, 2001.

188. **Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan JC, Sarin SK.** Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 97(3):707-13, 2002.

189. **Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M.** Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant*. 23(2):444-9, 2008.

190. **Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE.** Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol*. 62(10 Pt 1):714-7, 1988.

191. **Richter DW, Spyer KM.** Cardiorespiratory control. In A.D. Loewy and K.M. Spyer (Eds), *Central regulation of autonomic function* (pp 189-207). New-York: Oxford University Press, 1990.

192. **Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G.** Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 10(5):538-43, 1987.

193. **Roche F, Court-Fortune I, Pichot V, Duverney D, Costes F, Emonot A, Vergnon JM, Geyssant A, Lacour JR, Barthélémy JC.** Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol*. 19(2):127-34, 1999.

194. **Roche F, Pichot V, Sforza E, Court-Fortune I, Duverney D, Costes F, Garet M, Barthélémy JC.** Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. *Eur Respir J*. 22(6):937-42, 2003.

195. **Ruttanaumpawan P, Gilman MP, Usui K, Floras JS, Bradley TD.** Sustained effect of continuous positive airway pressure on baroreflex sensitivity in congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 26(6):1163-8, 2008.

196. **Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA.** Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol*. 24(7):1700-7, 1994.

197. **Sarge T, Talmor D.** Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator induced lung injury. *Minerva Anestesiol*. 75(5):293-9, 2009.

198. **Sayers BM.** Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16(1):17-32, 1973.

199. **Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K.** Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33(9):1994-2002, 2005.

200. **Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA.** Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res*. 67(1):130-41, 1990.

201. **Seals DR, Suwarno NO, Joyner MJ, Iber C, Copeland JG, Dempsey JA.** Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in intact and lung denervated humans. *Circ Res.* 72(2):440-54, 1993.

202. **Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 163(1):19-25, 2001.

203. **Shen HN, Lin LY, Chen KY, Kuo PH, Yu CJ, Wu HD, Yang PC.** Changes of heart rate variability during ventilator weaning. *Chest* 123(4):1222-8, 2003.

204. **Shneerson JM.** Assisted ventilation. 5. Non-invasive and domiciliary ventilation: negative pressure techniques. *Thorax* 46(2):131-5, 1991.

205. **Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, Gan WQ, Man SF.** Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest* 131(1):156-63, 2007.

206. **Sin PY, Webber MR, Galletly DC, Ainslie PN, Brown SJ, Willie CK, Sasse A, Larsen PD, Tzeng YC.** Interactions between heart rate variability and pulmonary gas exchange efficiency in humans. *Exp Physiol*. 2010 Apr 9. [Epub ahead of print]

207. **Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A.** Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation*. 93(7):1388-95, 1996.

208. **Skillman JJ, Hedley-Whyte J, Pallotta JA.** Cardiorespiratory, metabolic and endocrine changes after hemorrhage in man. *Ann Surg* 174(6):911-922, 1971.

209. **Skyba P, Joppa P, Orolín M, Tkácová R.** Blood pressure and heart rate variability response to noninvasive ventilation in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Res.* 56(5):527-33, 2007.

210. **Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, Andrejak M.** Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 283:H1729–H1733, 2002.

211. **Stauss HM.** Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 285(5):R927-31, 2003.

212. **Stein PK, Kleiger RE.** Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med.* 50:249-61, 1999.

213. **Strauss-Blasche G, Moser M, Voica M, McLeod DR, Klammer N, Marktl W.** Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 27(8):601-6, 2000.

214. **Strøm T, Martinussen T, Toft P.** A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 375(9713):475-80, 2010.

215. **Szabó BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ.** Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 79(7):978-80, 1997.

216. **Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability: Standards of measurement, Physiological Interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:1043-1065, 1996.

217. **Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P.** Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 89(6):1313-21, 1998.

218. **Taylor JA, Eckberg DL.** Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 93(8):1527-32, 1996.

219. **Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL.** Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation* 98(6):547-55, 1998.

220. **Taylor JA, Studinger P**. Counterpoint: cardiovascular variability is not an index of autonomic control of the circulation. *J Appl Physiol*. 101(2):678-81, 2006.

221. **Tibby SM, Frndova H, Durward A, Cox PN.** Novel method to quantify loss of heart rate variability in pediatric multiple organ failure. *Crit Care Med*. 31(7):2059-67, 2003.

222. **Toska K, Eriksen M.** Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol*. 472:501-12, 1993.

223. **Triedman JK, Cohen RJ, Saul JP.** Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension* 21(2):236-47, 1993.

224. **Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D.** Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 90(2):878-83, 1994.

225. **Tuininga YS, van Veldhuisen DJ, Brouwer J, Haaksma J, Crijns HJ, Man in't Veld AJ, Lie KI.** Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects and implications of drug treatment. *Br Heart J*. 72(6):509-13, 1994.

226. **Tulen JH, Man in 't Veld AJ, Van Roon AM, Moleman P, Van Steenis HG, Blankestijn PJ, Boomsma F.** Spectral analysis of hemodynamics during infusions of epinephrine and norepinephrine in men. *J Appl Physiol* 76(5):1914-1921, 1994.

227. **Tzeng YC, Galletly DC, Larsen PD.** Paradoxical respiratory sinus arrhythmia in the anesthetized rat. *Auton Neurosci*. 118(1-2):25-31, 2005.

228. **Tzeng YC, Sin PY, Galletly DC.** Human sinus arrhythmia: inconsistencies of a teleological hypothesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 296(1):H65-70, 2009.

229. **Unoki T, Grap MJ, Sessler CN, Best AM, Wetzel P, Hamilton A, Mellott KG, Munro CL.** Autonomic nervous system function and depth of sedation in adults receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care*. 18(1):42-50, 2009.

230. **Urbancic-Rovan V, Meglic B, Stefanovska A, Bernjak A, Azman-Juvan K, Kocijancic A.** Incipient cardiovascular autonomic imbalance revealed by wavelet analysis of heart rate variability in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 24(1):18-26, 2007.

231. **Valipour A, Schneider F, Kössler W, Saliba S, Burghuber OC.** Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure. *J Appl Physiol*. 99(6):2137-43, 2005.

232. **Vallverdú M, Tibaduisa O, Clariá F, Hoyer D, Giraldo B, Benito S, Caminal P.** Information flow to assess cardiorespiratory interactions in patients on weaning trials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 1:1462-5, 2006.

233. **van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, Zwinderman AH, Crijns HJ, Lie KI.** Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *Am Heart J*. 135(4):571-6, 1998.

234. **Van der Poll T, Lowry SF.** Epinephrine inhibits endotoxin-induced IL-1 beta production: roles of tumor necrosis factor-alpha and IL-10. *Am J Physiol*. 273(6 Pt 2):R1885-90, 1997.

235. **Van Hoogenhuyze D, Weinstein N, Martin GJ, Weiss JS, Schaad JW, Sahyouni XN, Fintel D, Remme WJ, Singer DH.** Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 68(17):1668-76, 1991.

236. **Vatner SF, Uemura N**. Integrative cardiovascular control by pulmonary inflation reflexes. In I. H. Zucker & J. P. Gilmore (Eds), *The reflex of control circulation* (pp 609-626). Boca Raton, FL: CRC Press, 1991.

237. **Verlinde D, Beckers F, Ramaekers D, Aubert AE.** Wavelet decomposition analysis of heart rate variability in aerobic athletes. *Auton Neurosci*. 90(1-2):138-41, 2001.

238. **Vikman S, Mäkikallio TH, Yli-Mäyry S, Pikkujämsä S, Koivisto AM, Reinikainen P, Airaksinen KE, Huikuri HV.** Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 100(20):2079-84, 1999.

239. **Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26(11):1793-800, 1998.

240. **Weber EJ, Molenaar PC, van der Molen MW.** A nonstationarity test for the spectral analysis of physiological time series with an application to respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology* 29(1):55-65, 1992.

241. **Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M.** The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg.* 101(1):97-102, 2005.

242. **Wysocki M, Cracco C, Teixeira A, Mercat A, Diehl JL, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T.** Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 34(8):2076-83, 2006.

243. **Yasuma F, Hayano JI.** Impact of acute hypoxia on heart rate and blood pressure variability in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 279(5):H2344-9, 2000.

244. **Yasuma F, Hayano J.** Augmentation of respiratory sinus arrhythmia in response to progressive hypercapnia in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 280(5):H2336-41, 2001.

245. **Yasuma F, Hayano J.** Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 125(2):683-90, 2004.

246. **Yiallourou S, Sands SA, Walker AM, Horne RS.** Postnatal development of baroreflex sensitivity in infancy. *J Physiol*. 2010 Apr 26. [Epub ahead of print]

247. **Yien HW, Hseu SS, Lee LC, Kuo TB, Lee TY, Chan SH.** Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 25(2):258-66, 1997.

248. **Yli-Hankala A, Porkkala T, Kaukinen S, Häkkinen V, Jäntti V.** Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation. *Acta Physiol Scand* 141:399-407, 1981.

249. **Zhang Q, Illanes Manriquez A, Médigue C, Papelier Y, Sorine M.** An algorithm for robust and efficient location of T-wave ends in electrocardiograms. *IEEE Trans Biomed Eng* 53(12 Pt 1):2544-52, 2006.

250. **Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ.** Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation* 94(3):432-6, 1996.