

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute

Corso di laurea magistrale a ciclo unico in
MEDICINA VETERINARIA

SYSTOLIC PRESSURE VARIATION COME
PARAMETRO PREDITTIVO DI RISPOSTA AI FLUIDI
IN CANI ANESTETIZZATI CON ISOFLUORANO E
VENTILATI MECCANICAMENTE CON 8,12,16
CMH₂O DI PRESSIONE DI PICCO DELLE VIE AEREE

Relatore: Prof. Paolo Franci

Laureanda:
Lucia Volpe
Matricola n.
583062

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

INDICE

ABSTRACT	5
RIASSUNTO.....	7
INTRODUZIONE	11
Capitolo 1: Fisiologia del sistema cardiocircolatorio.....	13
1.1 Funzioni del sistema cardiocircolatorio	13
1.2 La pompa cardiaca e il ciclo cardiaco	15
1.3 Concetti di precarico, postcarico e legge di Frank-Starling.....	20
1.4 La circolazione sanguigna	24
1.5 Controllo del flusso sanguigno.....	30
Capitolo 2: Parametri utilizzati nella guida alla fluidoterapia.....	33
2.1 Indicazioni di utilizzo della fluidoterapia.....	33
2.2 Cambiamenti nelle linee guida alla fluidoterapia: da protocolli standard a protocolli individualizzati.....	35
2.3 Parametri statici e parametri dinamici.....	38
2.4 SPV, PPV: parametri che utilizzano l'interazione cuore-polmone per la determinazione della volemia	41
Capitolo 3: Influenza del setting ventilatorio	47
3.1 Variazioni di Frequenza Respiratoria e Pressione delle Viee aeree	47
3.2 Variazioni di Volume Tidalico e PEEP	48

PARTE SPERIMENTALE.....	53
4. Introduzione.....	55
5. Materiali e Metodi.....	59
5.1 Anestesia e misurazioni.....	59
5.2 Analisi Statistica.....	61
6. Risultati	63
7. Discussione	71
8. Conclusioni.....	74
BIBLIOGRAFIA	77
RINGRAZIAMENTI	87

ABSTRACT

Hypovolemia is a severe condition that frequently appears during the veterinary practice, especially in anesthesia, emergency medicine and critical care. This pathological condition (decreased blood volume) can be supposed on the base of some clinical features (increase in heart rate, decrease in mean arterial pressure), but to identify and treat it properly it is necessary to use standardized indicators that allow us to measure and monitor this condition.

Systolic Pressure Variation (SPV) is the maximum variation in systolic pressure values following a single positive pressure breath delivered by controlled mechanical ventilation (CMV). It is highly correlated to blood volume in dogs. Nevertheless, the lack of usable values to indicate when fluid administration can be beneficial precludes its clinical use. This study aimed to determine such an SPV value, using different airway pressures. Twenty-six client-owned dogs, undergoing CMV with a peak inspiratory pressure (PIP) of 8-12-16 cmH₂O, were anaesthetized. After SPV measurement and recording of heart rate (HR) and blood pressure (BP), 3 mL/kg fluid were administered and HR and BP were recorded again. Dogs exhibiting a 10% decrease in HR and/or increase in BP were defined as responders and their SPV pre-bolus was analysed retrospectively. An SPV value > 4 mmHg or > 4.5% can predict a relevant haemodynamic improvement in dogs with normal cardiovascular function with a sensitivity of 90% and a specificity of 87%. In dogs ventilated with 12 and 16 cmH₂O PIP, the values result to be respectively >8 mmHg and >8.5% with 12 cmH₂O PIP with a sensitivity of 75% and a specificity of 80% and >13 mmHg and >14.5% with 16 cmH₂O PIP with a sensitivity of 83% and specificity of 100%. The area under the ROC curve value (AUC) was 0.931 for the SPV expressed in mmHg (95% confidence interval (CI) 0.76-0.99) and 0.944 for the SPV expressed in % (95% CI 0.78-0.99). Regarding SPV mmHg and SPV% with 12 cmH₂O AUC value was 0.775 (95% C.I. 0.52-0.93) and 0.72 (95% C.I. 0.45-0.90), finally with 16 cmH₂O PIP was 0.84 (95% C.I. 0.54-0.98) and 0.89 (95% C.I. 0.58-0.99). A bolus of fluid can increase BP by > 10% in an isoflurane-anaesthetized dog undergoing CMV, with a peak inspiratory pressure of 8-12-16 cmH₂O when the SPV value is > 4.5% with a 8 cmH₂O and >14,5% with 16 cmH₂O. At 12 cmH₂O PIP the AUC value reveals a low index performance, so such SPV% value can't be considered reliable.

RIASSUNTO

In anestesia, medicina d'urgenza e rianimazione veterinaria ci si trova spesso costretti ad affrontare una grave situazione che è l'ipovolemia. Questa condizione patologica (diminuzione del volume sanguigno circolante) può essere sospettata sulla base di alcuni parametri clinici (aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della pressione arteriosa media), ma per identificarla e trattarla correttamente è necessario affidarsi a degli indicatori standardizzati che ci permettano di misurarla e monitorarla.

La Systolic Pressure Variation (SPV) è la variazione massima di pressione sistolica che segue un ciclo di ventilazione a pressione positiva durante la ventilazione meccanica controllata (CMV). Nel cane, essa è fortemente correlata alla volemia. Tuttavia, la mancanza di valori utilizzabili per indicare quando la somministrazione di fluidi può essere vantaggiosa preclude il suo utilizzo clinico. Questo studio ha lo scopo di determinare tale valore di SPV, a diverse pressioni di ventilazione. Ventisei cani di proprietà, sottoposti a CMV con una pressione di picco (PIP) di 8-12-16 cmH₂O, sono stati anestetizzati. Dopo aver misurato la SPV e aver registrato la frequenza cardiaca (HR) e la pressione sanguigna (BP), sono stati somministrati 3 mL/kg di fluidi e HR e BP sono stati registrati nuovamente. I cani che mostravano un calo del 10% nell'HR e/o un aumento della BP venivano definiti responder e la loro SPV pre-bolo veniva analizzata retrospettivamente. Un valore di SPV >4 mmHg o >4,5% può predire un miglioramento emodinamico rilevante in cani con funzionalità cardiovascolare nella norma, ventilati con 8 cmH₂O PIP, con una sensibilità del 90% e una specificità dell'87%. In cani ventilati a 12 e 16 cmH₂O PIP, il valore risulta essere rispettivamente >8 mmHg e >8,5% a 12 cmH₂O PIP con una sensibilità del 75% e specificità dell'80% e >13 mmHg e >14,5% a 16 cmH₂O PIP con una sensibilità dell'83% e specificità del 100%. Il valore dell'area sotto la curva ROC (AUC) è stato di 0,931 per l'SPV espresso in mmHg (95% confidence interval, CI, 0,76-0,99) e 0,944 per l' SPV espressa in % (95% CI 0,78-0,99) a 8 cmH₂O PIP. Per quanto riguarda l'SPV mmHg e SPV% a 12 cmH₂O il valore di AUC è stato di 0,775 (95% C.I. 0,52-0,93) e 0,72 (95% C.I. 0,45-0,90) e infine a 16 cmH₂O PIP è stato di 0,84 (95% C.I. 0,54-0,98) e 0,89 (95% C.I. 0,58-0,99). Un bolo di fluidi può aumentare la BP del 10% in cani anestetizzati con isoflurano, sottoposti a ventilazione meccanica controllata, ventilati con 8-12-16 cmH₂O di pressione di picco delle vie aeree, quando il valore di SPV è >4,5% a 8

cmH₂O e >14,5% a 16 cmH₂O. A 12 cmH₂O il valore di AUC ha rivelato una bassa performance dell'indice, per cui il valore di SPV% non può essere considerato affidabile.

INTRODUZIONE

Capitolo 1: Fisiologia del sistema cardiocircolatorio

1.1 Funzioni del sistema cardiocircolatorio

La funzione primaria del sistema cardiovascolare può essere sintetizzata con una parola: trasporto. Il flusso sanguigno, infatti, trasporta numerose sostanze che sono essenziali per la vita dell'organismo: ossigeno, glucosio, aminoacidi, acidi grassi, vari lipidi e ormoni. Inoltre, al plasma è affidato il compito di trasportare acqua ed elettroliti, importanti per il mantenimento del corretto bilancio idroelettrolitico. Da queste sostanze dipende la sopravvivenza di ogni cellula.

Il sangue è costituito da una parte corpuscolata e una parte fluida.

La parte fluida del sangue è chiamata *plasma* ed è costituita per il 93% da acqua e per il 5-7% da proteine (albumine, globuline, fibrinogeno) che gli conferiscono il tipico colore giallo pallido. Nel plasma, inoltre, sono presenti importantissime sostanze come gli elettroliti, piccole quantità di gas disciolti (O_2 , CO_2 , N_2), nutrienti, prodotti di scarto del metabolismo cellulare e ormoni.

La *componente corpuscolata* del sangue, chiamata anche ematocrito o PCV (Packed Cells Volume), costituisce, a seconda della specie, il 30-55% del volume totale. La maggior parte delle cellule in essa contenute sono eritrociti, seguiti poi dai leucociti (granulociti, linfociti, macrofagi) e dalle piastrine.

L'abilità del sangue nel trasportare ossigeno è determinata dal valore dell'ematocrito, in quanto gli eritrociti hanno l'importantissimo compito di legare in modo reversibile l'ossigeno, grazie alla presenza al loro interno di una proteina contenente ferro: l'emoglobina. Anche la quantità di emoglobina presente e le sue caratteristiche chimiche influenzano la quantità di O_2 trasportabile; per esempio, ogni decilitro di sangue di un cane sano contiene circa 15 g di emoglobina e poiché ogni grammo di emoglobina completamente saturata può combinarsi con 1,34 mL di ossigeno, ogni decilitro di sangue totalmente ossigenato può trasportare 20 mL di ossigeno.

In realtà di questi 20 mL di O_2 una piccola parte (1,5%) è trasportato in forma disciolta, mentre il restante 98,5% è trasportato in forma legata con l'emoglobina. *L'emoglobina ossigenata* è rosso brillante, mentre quando l'ossigeno viene rilasciato l'emoglobina

diventa *ridotta*, assumendo un colore rosso scuro-blu. Per questo motivo l'adeguatezza dell'ossigenazione di un animale può essere valutata guardando il colore delle sue mucose: i tessuti ben ossigenati appaiono rosa, mentre un tessuto non ben ossigenato appare cianotico, ovvero blu scuro, per la prevalenza di emoglobina ridotta.

L'ematocrito, inoltre, determina, insieme alle proteine plasmatiche, la viscosità del sangue. La viscosità è una misura della resistenza dei fluidi allo scorrimento. Per capire come questo parametro possa influenzare la funzionalità del sistema circolatorio, basta sapere che il plasma, a causa del suo contenuto proteico, è 1,5 volte più viscoso dell'acqua. Il sangue con un ematocrito del 40% ha addirittura una viscosità doppia rispetto al plasma e, se supera il 40%, essa aumenta rapidamente. La condizione in cui l'ematocrito è elevato in maniera anomala è chiamata *policitemia*; il sangue di un paziente con policitemia può trasportare più dei normali 20 mL di ossigeno per dL di sangue, cosa che potrebbe apparire un vantaggio. Tuttavia, l'aumento di viscosità rende più difficile il pompaggio del sangue, provocando un sovraccarico di lavoro per il cuore che può esitare in un'insufficienza cardiaca, soprattutto in un cuore non sano.

Il problema opposto, in cui l'ematocrito è troppo basso, è chiamato *anemia*. Ogni dL di sangue in un paziente anemico trasporta meno dei normali 20 mL di ossigeno; dunque, la gittata cardiaca deve essere aumentata rispetto alla norma per trasportare la stessa quantità di ossigeno al minuto. Questo aumento della gittata determina un sovraccarico del lavoro cardiaco e quindi anche la condizione di anemia può portare a un'insufficienza cardiaca.

Questi due esempi evidenziano come sia fondamentale che l'ematocrito rimanga nel range fisiologico del 40-50%, valore che permette al sangue con abbastanza emoglobina di trasportare un'adeguata quantità di ossigeno senza portare il cuore a un sovraccarico di lavoro.

Il sangue non solo trasporta elementi utili ai tessuti, ma ha anche il compito di rimuovere sostanze di rifiuto come anidride carbonica, acido lattico, sostanze derivanti dal metabolismo delle proteine e metaboliti di scarto in generale. Questi sono successivamente portati agli organi deputati all'escrezione, quali polmone, rene e fegato.

La normale funzionalità di ogni distretto dell'organismo dipende dal trasporto di un'adeguata quantità di sangue. Più elevato è il metabolismo di un tessuto, maggiore

sarà la necessità di flusso sanguigno per soddisfare le richieste cellulari. Se il flusso sarà inadeguato si verrà a creare una condizione di sofferenza chiamata ischemia a cui potrà far seguito una condizione permanente come l'infarto tissutale o la necrosi cellulare.

Risulta quindi evidente come la corretta funzionalità del sistema cardiocircolatorio sia essenziale per la vita di ogni organismo e come ogni alterazione della stessa possa portare a conseguenze molto gravi.

1.2 La pompa cardiaca e il ciclo cardiaco

Il cuore è sostanzialmente costituito da due pompe, ossia i due ventricoli, che lavorano insieme. Ogni pompa ventricolare lavora in un ciclo in cui prima si riempie di sangue e poi si svuota. In ogni ciclo cardiaco, il ventricolo sinistro riceve una quantità di sangue dalle vene polmonari e dall'atrio sinistro e poi lo immette nell'aorta. Il ventricolo destro, invece, riceve un volume di sangue simile dalle vene sistemiche e dall'atrio destro e lo immette nell'arteria polmonare.

Il ciclo cardiaco è diviso in sistole ventricolare e diastole ventricolare.

All'inizio della *sistole ventricolare* la pressione nei ventricoli è bassa, ma la potente contrazione dei muscoli ventricolari ne determina un rapido aumento. L'aumento della pressione nei ventricoli causa un momentaneo flusso retrogrado di sangue verso gli atri, che chiude le valvole atrioventricolari (tricuspide a destra, mitrale a sinistra). Il sangue non è immediatamente immesso dai ventricoli nell'aorta e nell'arteria polmonare all'inizio della sistole, perché le valvole aortica e polmonare rimangono chiuse finché la pressione ventricolare non diventa maggiore della pressione all'interno dei due grossi vasi. Dunque, il volume ventricolare rimane immutato durante la prima fase della sistole, che è per questo chiamata *contrazione isovolumetrica*.

Quando la pressione nei ventricoli supera la pressione nei vasi, le valvole semilunari sono forzate ad aprirsi, e a questo punto può cominciare l'immissione di sangue nelle arterie. Un momentaneo reflusso di sangue ai ventricoli chiude le valvole, evento che segna la fine della sistole ventricolare e l'inizio della diastole.

Durante la prima fase della *diastole ventricolare*, i muscoli ventricolari si rilassano, e la pressione ventricolare scende da un valore approssimativamente uguale alla pressione

nell'aorta e nell'arteria polmonare a un valore simile alla pressione atriale. Tuttavia in questo momento non può avvenire alcun riempimento del ventricolo, poiché le valvole atrioventricolari rimangono chiuse finché la pressione ventricolare non è scesa al di sotto di quella atriale. Questa prima fase della diastole ventricolare è detta *rilassamento isovolumetrico*, poiché non vi è né riempimento né svuotamento del ventricolo.

Quando la pressione del ventricolo scende al di sotto di quella dell'atrio, le valvole atrioventricolari sono forzate ad aprirsi, e il riempimento ventricolare comincia. Prima vi è un periodo di riempimento ventricolare rapido, che è poi seguito da un periodo di riempimento ventricolare più lento, chiamato diastasi. La diastasi persiste finché non avviene una contrazione atriale (*sistole atriale*). In un cane a riposo il volume ventricolare è circa al suo volume telediastolico anche prima della sistole atriale; tipicamente, l'80-90% del riempimento ventricolare avviene prima di questa fase. Anche se a riposo la sistole atriale riveste un'importanza relativa per il completamento del riempimento ventricolare, il suo contributo è molto importante in alcune situazioni, in particolare durante l'esercizio, quando la frequenza cardiaca accelerata lascia un tempo molto breve per il riempimento diastolico; oppure in presenza di alcuni difetti valvolari, come la stenosi mitralica, che rendono il riempimento passivo molto più difficile.

Alla fine della sistole atriale, gli atri si rilassano e la pressione atriale cala considerevolmente. Quindi i ventricoli cominciano a contrarsi, e c'è un momentaneo reflusso di sangue dai ventricoli agli atri. Le valvole atrioventricolari si chiudono, evento che segna la fine della diastole ventricolare e l'inizio di una nuova sistole ventricolare.

In un normale tracciato elettrocardiografico la contrazione atriale è indicata dall'onda P, mentre la contrazione ventricolare dal complesso QRS. L'onda T rappresenta la ripolarizzazione ventricolare.

Come si vede in Fig.1, ogni ventricolo di un cane di taglia grande contiene circa 60 mL di sangue alla fine della diastole, ovvero il *volume telediastolico*. Durante la sistole, circa 30 mL di questo sangue è emesso da ogni ventricolo, ma 30 mL vi rimangono: il *volume telesistolico*.

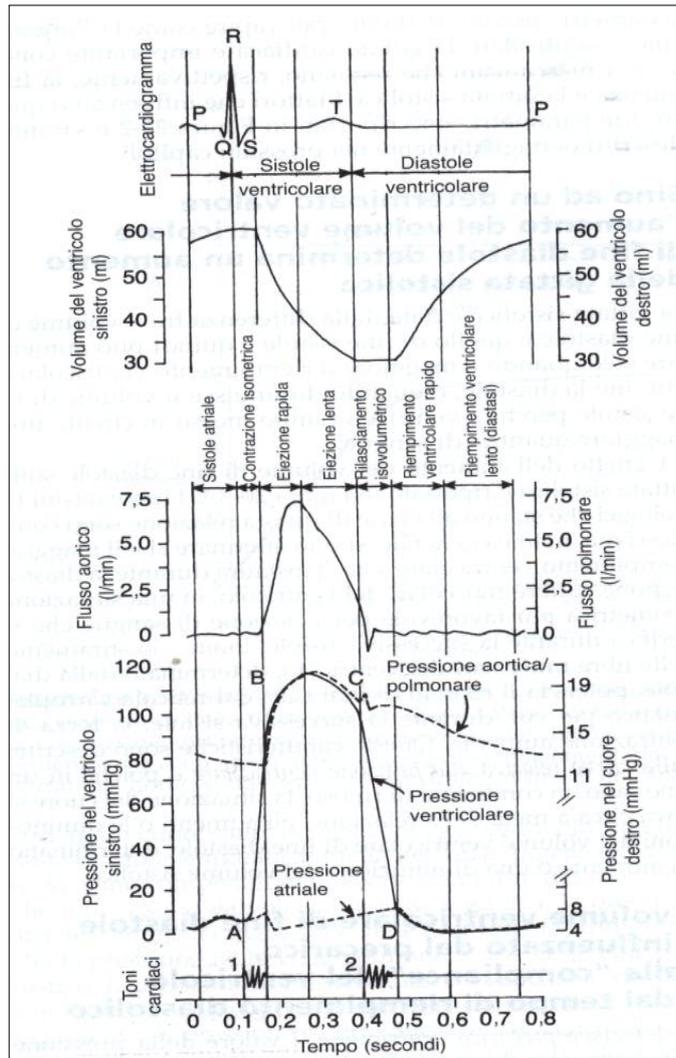


Figura 1
 Diagramma della rappresentazione del ciclo cardiaco.
 Tratto da: "Cuore come pompa", R.B. Stephenson, 2005.

Il volume di sangue emesso da ogni ventricolo ad ogni battito è chiamato gittata sistolica ed è espresso come:

$$Gittata\ sistolica = volume\ di\ fine\ diastole - volume\ di\ fine\ sistole$$

La frazione di volume telediastolico che è emessa durante la sistole ventricolare è chiamata frazione di eiezione ventricolare:

$$Frazione\ di\ eiezione = gittata\ sistolica / volume\ di\ fine\ diastole$$

Normalmente la frazione di eiezione di un cane è compresa tra il 50 e il 60%.

L'unica importante differenza tra il lato destro e sinistro del cuore è che la pressione sistolica nel ventricolo destro e nell'arteria polmonare è di soli 20 mmHg, mentre la pressione sistolica a sinistra raggiunge i 120 mmHg.

Per quanto riguarda i toni cardiaci, il primo tono corrisponde alla chiusura delle valvole atrioventricolari, mentre il secondo alla chiusura della valvola aortica, normalmente simultanea alla chiusura della valvola polmonare.

Ogni battito cardiaco, quindi, determina l'eiezione di una gittata sistolica di sangue nell'arteria polmonare e nell'aorta. Il numero di battiti cardiaci al minuto è chiamato *frequenza cardiaca*. Dunque il volume di sangue totale pompato da ogni ventricolo in un minuto è uguale a:

$$\text{Gittata cardiaca} = \text{gittata sistolica} \times \text{frequenza cardiaca}$$

La *gittata cardiaca* può essere aumentata, quindi, aumentando la frequenza, l'eiezione ventricolare, o entrambe.

Contrariamente a quanto ci sia aspetterebbe da questa relazione, però, la frequenza cardiaca non è costantemente proporzionale alla gittata cardiaca. Infatti, oltre una certa soglia, un aumento della frequenza non porta ad ulteriori aumenti della gittata; questo non avviene poiché oltre 180-200 bpm il tempo per il riempimento diastolico è ridotto e di conseguenza anche il volume telediastolico. Poiché, come abbiamo visto, la gittata sistolica è il risultato del volume di fine diastole meno il volume di fine sistole, è evidente che riducendo il riempimento ventricolare l'eiezione sarà minore.

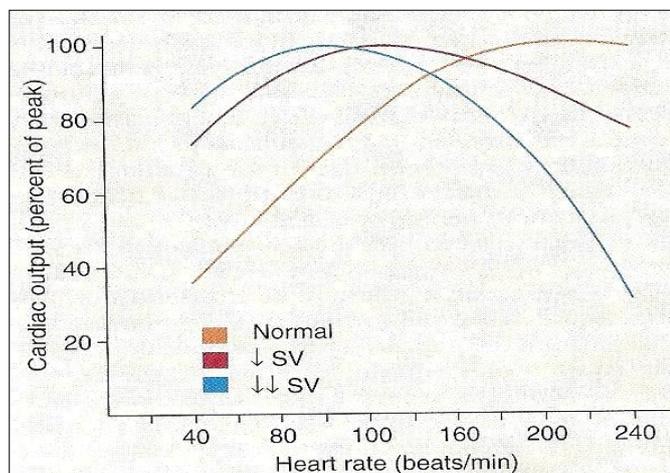


Figura 2
Curva Frequenza cardiaca- gittata.
Tratto da: *Ettinger et al., 2010.*

Perché l'aumento della frequenza cardiaca sia accompagnata da un aumento dell'eiezione ventricolare, è necessario che questo cambiamento sia causato da una stimolazione del sistema nervoso simpatico, come avviene ad esempio durante l'esercizio fisico. La stimolazione del sistema nervoso simpatico, infatti, causa un aumento della contrattilità cardiaca, determinando uno svuotamento maggiore dei ventricoli ad ogni battito. Inoltre l'attivazione del simpatico diminuisce la durata della sistole, cosa che aiuta a preservare il tempo di riempimento diastolico, fondamentale per una buona gittata. Quindi, quando vi è la stimolazione del sistema nervoso simpatico, il cuore non solo si contrae più frequentemente (azione cronotropa) e con maggiore forza (azione inotropica), ma anche si contrae e si rilassa più rapidamente.

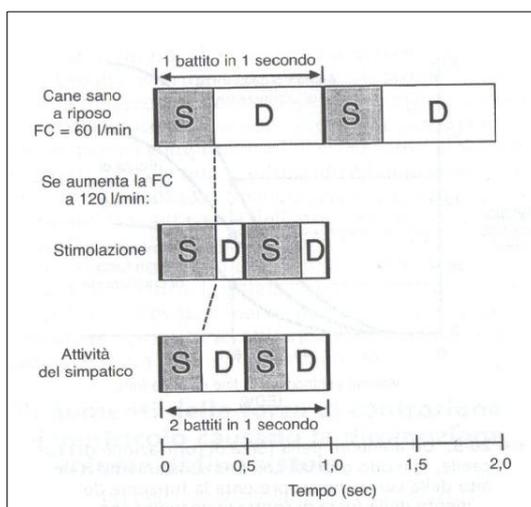


Figura 3

L'immagine mostra come, alla frequenza cardiaca di 60 bpm, la sistole dura circa un terzo della diastole (in alto). Aumentando la frequenza cardiaca a 120 bpm con stimolazione data da un pacemaker artificiale, la durata della sistole non varia mentre si riduce notevolmente il tempo di diastole (nel mezzo). Quando lo stesso aumento della frequenza cardiaca è determinato dalla stimolazione simpatica notiamo che vi è una riduzione sia del tempo sistolico sia di quello diastolico; ciò evita riduzioni eccessive del tempo di diastole in modo da garantire un buon riempimento ventricolare.

Tratto da: "Cuore come pompa",
R.B. Stephenson, 2005.

La figura mostra come l'accorciamento della sistole aiuti a preservare il tempo di riempimento diastolico. Quando il cuore si contrae 60 volte in un minuto, ogni battito dura un secondo e tipicamente la sistole occupa un terzo del tempo. Se la frequenza cardiaca aumenta a 120 battiti al minuto, ogni battito durerà solo mezzo secondo. Se la sistole rimanesse un terzo di secondo, rimarrebbe solo un sesto di secondo per il riempimento diastolico. Tuttavia, se l'aumento della frequenza cardiaca avviene per un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, la sistole diviene più corta e questo aiuta a preservare il tempo di riempimento diastolico. La diastole sarà più corta in queste condizioni rispetto alla condizione di riposo, ma comunque più lunga di quello che sarebbe se la sistole non venisse accorciata.

1.3 Concetti di precarico, postcarico e legge di Frank-Starling

Come visto precedentemente, l'eiezione ventricolare, oltre che dalla la frequenza cardiaca, dipende dal volume telediastolico.

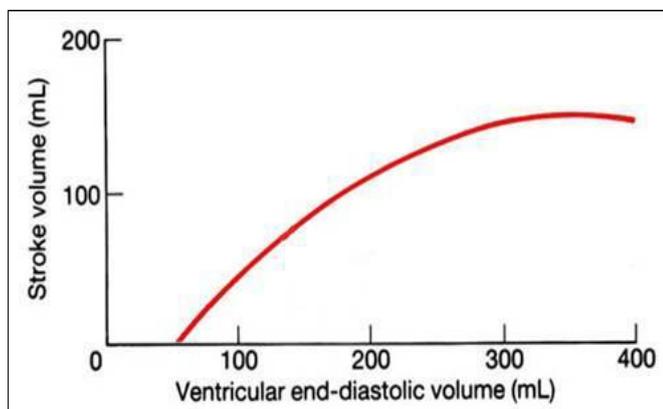


Figura 4
Relazione tra volume telediastolico ed eiezione cardiaca.
Tratto da: *Appunti di lezione del Prof. Paolo Franci.*

I tre fattori che regolano il volume di fine diastole sono: precarico, compliance ventricolare e tempo di riempimento diastolico.

Il *precarico ventricolare* è la tensione che si sviluppa sulla parete del ventricolo alla fine del riempimento diastolico. Le relazioni tra precarico ventricolare, volume telediastolico e gittata sistolica furono studiate in dettaglio prima da Otto Frank e poi da Ernest Henry Starling, che nel 1918 enunciò la “Legge del cuore” o “*Legge di Starling*”, che afferma: la forza di contrazione sviluppata dalle fibre cardiache durante la sistole e quindi la quantità di sangue espulsa dal ventricolo, dipendono dalla lunghezza iniziale delle fibre, cioè dal volume telediastolico. Il volume telediastolico, che dipende dal ritorno venoso, determina così la gittata sistolica.

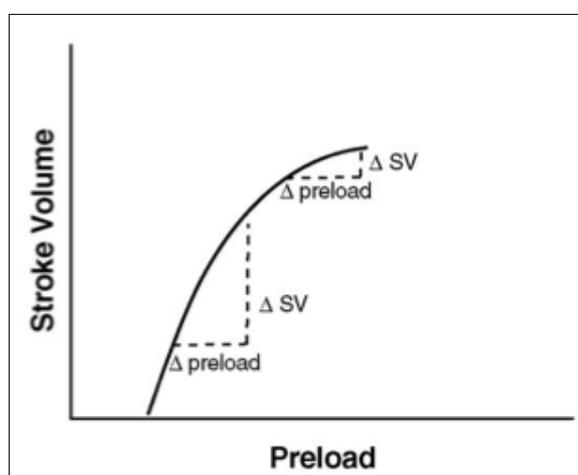


Figura 5
Curva di Frank-Starling.
Tratto da: *Dorje et al., 2005.*

Analizzando la curva è possibile notare come aumentando il precarico aumenti l'eiezione cardiaca: un maggiore riempimento ventricolare durante la diastole pone le fibre muscolari cardiache in una geometria più favorevole per l'eiezione di sangue durante la successiva sistole. Infatti, lo stiramento delle fibre muscolari durante la diastole causa un rilascio maggiore di calcio dal reticolo sarcoplasmatico durante la successiva contrazione sistolica e questo aumenta la forza di contrazione. Ciò è sì vero, ma non ugualmente in tutti i punti della curva: come si vede in Fig. 5, nella parte più ripida della curva un piccolo aumento del precarico porta a un significativo aumento della gittata sistolica, mentre nella parte destra, meno ripida, della curva questo aumento è minimo. È molto importante dal punto di vista clinico, nonché per il nostro studio, identificare in quale punto della curva stia lavorando il cuore del nostro paziente per poterlo categorizzare come *fluid responder* o *fluid non responder* (questo concetto sarà approfondito più avanti).

Il meccanismo di Starling gioca, inoltre, un ruolo fondamentale negli aggiustamenti istante per istante della gittata cardiaca. Per esempio, se il ventricolo destro aumenta la sua eiezione, il risultante flusso polmonare aumentato causerà un aumento della pressione venosa polmonare, che aumenterà la pressione atriale sinistra; aumentando il precarico ventricolare sinistro, aumenterà anche il riempimento diastolico del ventricolo sinistro, e come conseguenza finale anche il ventricolo sinistro aumenterà la sua eiezione. Così un aumento della gittata sistolica destra porta velocemente a un corrispondente aumento nella gittata ventricolare sinistra e viceversa. Ciò è molto importante per mantenere il volume sistolico del ventricolo destro e sinistro bilanciati. Se questa uguaglianza non fosse mantenuta (e un ventricolo pompasse più sangue dell'altro per svariati minuti), gran parte del volume di sangue del corpo si accumulerebbe o nei polmoni o nella circolazione sistemica.

La Legge di Starling è detta anche *autoregolazione eterometrica*, in quanto permette un autocontrollo della gittata cardiaca da parte del cuore come risultato di diversi volumi iniziali.

Il volume telediastolico ventricolare è determinato non solo dal precarico, ma anche dalla *compliance ventricolare*. La compliance è una misura della capacità delle pareti ventricolari di distendersi per accogliere l'entrata di sangue durante la diastole.

Un ventricolo con una buona compliance cede facilmente alla pressione di precarico e si riempie facilmente di sangue durante la diastole. La compliance è meglio definita come

$$\frac{\Delta \text{volume}}{\Delta \text{pressione}}$$

La compliance ventricolare dunque corrisponde alla curva volume-pressione ventricolare.

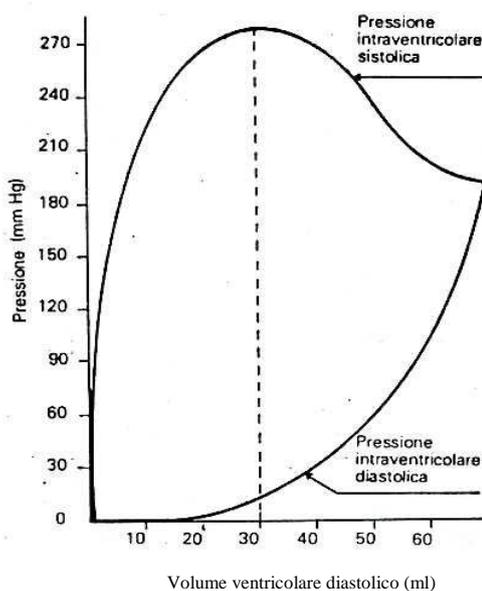


Figura 6
Relazione pressione-volume ventricolare.
Tratto da Appunti di lezione Prof.ssa Grassi, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Perugia

Il terzo fattore, insieme a compliance e precarico, che influenza il volume telediastolico, è il *tempo di riempimento diastolico*. La frequenza cardiaca è il maggiore determinante del tempo di riempimento diastolico. A una frequenza cardiaca normale (a riposo) c'è un tempo molto ampio a disposizione per il riempimento ventricolare durante la diastole. Come è stato detto precedentemente, il riempimento ventricolare è pressoché completo prima che abbia luogo la sistole atriale. Tuttavia, se la frequenza cardiaca aumenta rispetto ai valori basali, il periodo disponibile per il riempimento ventricolare è ridotto sempre di più. Tipicamente, a frequenze cardiache superiori a 150-180 bpm il tempo disponibile per il riempimento ventricolare è insufficiente, anche se la pressione atriale, la sistole atriale e la compliance ventricolare sono normali. Questa limitazione del riempimento ventricolare ridurrebbe drammaticamente l'eiezione quando la frequenza cardiaca è elevata se non fosse per un'influenza addizionale compensatoria

portata dal sistema nervoso simpatico. L'azione del sistema nervoso simpatico è volta ad aumentare la contrattilità; un aumento della contrattilità ventricolare determina uno svuotamento più completo del ventricolo durante la sistole e, dunque, una diminuzione del volume telesistolico. Un aumento della contrattilità può portare a un aumento dell'eiezione ventricolare senza necessità di cambiamenti nel volume telediastolico.

L'attività del sistema nervoso simpatico aumenta la contrattilità ventricolare attraverso l'azione del neurotrasmettitore norepinefrina. La norepinefrina attiva i recettori β adrenergici a livello di fibre muscolari, cosa che porta a un aumento di afflusso intracellulare di calcio e dunque a una contrazione più rapida e potente.

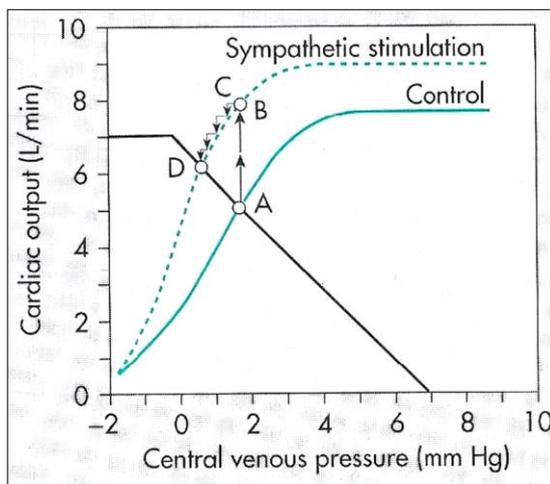


Figura 7

Curva Pressione Venosa Centrale-Gittata Cardiaca. Si osservi come l'azione del SNS determina un aumento della gittata alle medesime condizioni pressorie.

Tratto da: Berne et al. 2000.

Nonostante la contrattilità ventricolare sia solitamente il fattore predominante che influenza il volume telesistolico, l'effetto della pressione arteriosa deve essere tenuto in considerazione. Un sostanziale aumento nella pressione arteriosa compromette l'eiezione ventricolare, perché la pressione ventricolare sinistra durante la sistole deve essere superiore alla pressione aortica prima che la gittata dal ventricolo possa avvenire. La pressione arteriosa è chiamata *postcarico*, ed è quindi la pressione contro la quale il ventricolo deve pompare per poter espellere il sangue. Maggiore è il postcarico, più è difficile per il ventricolo compiere la gittata. Se la pressione arteriosa è eccessivamente elevata, l'eiezione ventricolare diminuisce. Questo effetto è minore per un cuore sano e entro il normale range di pressione arteriosa, mentre un elevato precarico può diventare un serio limite per la gittata sistolica in un cuore insufficiente.

1.4 La circolazione sanguigna

Il sistema circolatorio è suddiviso in due circolazioni distinte e poste in serie. La prima è la *circolazione sistemica*, che ha inizio quando il sangue viene pompato dal ventricolo sinistro nell'aorta. L'aorta poi si divide e suddivide in molte arterie che portano sangue fresco e ossigenato a ogni organo, tranne che ai polmoni. Dopo che il sangue è passato nei capillari di ciascun organo, entra nel sistema venoso che lo riporta all'atrio destro attraverso le vene cave.

La *circolazione polmonare*, invece, comincia dall'atrio destro e dal ventricolo destro, che pompa il sangue nell'arteria polmonare. L'arteria polmonare si divide in arterie progressivamente più piccole, che portano sangue a tutti i capillari polmonari. Il sangue dai capillari polmonari, ben ossigenato, è raccolto poi nella vena polmonare e portato all'atrio sinistro.

Poiché la circolazione polmonare e la circolazione sistemica sono poste in serie, il volume di sangue pompato al minuto dal lato destro del cuore è approssimativamente uguale al volume di sangue pompato dal lato sinistro. Questo volume è detto gittata cardiaca e nelle specie di interesse veterinario corrisponde a circa 3 L/min/m² di superficie corporea.

In un animale sano a riposo, approssimativamente il 25% del volume sanguigno si trova nella circolazione centrale, mentre il 75% si trova nella circolazione sistemica, in particolare nelle vene.

La disposizione dei capillari a livello sistemico è posta in parallelo, ossia ogni organo riceve sangue arterioso fresco con la medesima composizione. In particolare il sangue che entra nell'aorta è distribuito successivamente all'incirca in questo modo:

- 27% alla circolazione splancnica e portale;
- 20% ai i reni;
- 15% ai muscoli scheletrici;
- 13 % al cervello;
- 13% a ossa;
- 9% alla pelle;
- 3% alle arterie coronarie;

Di norma il sangue incontra un solo letto capillare prima di essere raccolto nelle vene e tornare al cuore. Esistono tre eccezioni a questa regola, definite *sistemi portali*:

- Il *sistema portale epatico*: il sangue refluo dal sistema digerente viene immesso nella vena porta, che lo conduce direttamente al fegato; in questo modo i nutrienti nel sangue sono subito assorbiti dal fegato per poter essere stoccati e metabolizzati.
- Il *sistema portale renale*: Il sangue che entra nel rene attraverso l'arteria renale passa attraverso due letti capillari (chiamati glomerulari e tubulari) prima di tornare alla porzione venosa della circolazione sistemica. A questo livello una grande quantità di acqua, elettroliti e altri soluti sono filtrati dal sangue. La maggior parte di queste sostanze filtrate sono successivamente riassorbite nel flusso sanguigno a livello di capillari peritubulari, mentre la restante parte diventa urina. I reni utilizzano questo sistema portale per regolare il bilancio idroelettrolitico e di altri soluti nel sangue.
- Il *sistema portale ipotalamo-ipofisi*, a livello encefalico, è importante per il controllo della secrezione ormonale ipofisaria. Il sangue proveniente dall'ipotalamo contiene sostanze che hanno lo scopo di regolare la secrezione ormonale da parte dell'ipofisi e grazie a questo sistema portale possono esservi direttamente condotte.

La pressione nell'aorta e nell'arteria polmonare non sono costanti ma, al contrario, pulsatili. Quando il ventricolo sinistro si contrae e emette sangue nell'aorta, questa viene distesa dal sangue, e la pressione aortica raggiunge un valore di picco chiamato *pressione sistolica* (tipicamente 120 mmHg). Tra un'eiezione e la successiva il sangue continua a fluire dall'aorta alle arterie. Questa fuoriuscita di sangue dall'aorta determina un calo della pressione, che raggiunge il valore minimo subito prima del successivo ciclo cardiaco, ed è chiamato *pressione diastolica* (tipicamente 80 mmHg). La *pressione aortica media* (valore medio della pressione pulsatile nell'aorta) è di circa 98 mmHg e rappresenta l'energia potenziale utilizzata per il movimento del flusso sanguigno dall'aorta lungo la circolazione sistemica ed è un buon indice della perfusione tissutale. Questo valore pressorio è perciò detto anche *pressione di perfusione*.

$$\text{Pressione arteriosa media} = \text{pressione diastolica} + \frac{1}{3} (\text{pressione sistolica} - \text{pressione diastolica})$$

Man mano che il sangue fluisce attraverso la circolazione sistemica, questa energia pressoria viene dissipata a causa della frizione. La pressione sanguigna rimasta nel momento in cui il sangue raggiunge le vene cave è solo di 3 mmHg. Dunque la pressione di perfusione per la circolazione sistemica è di 98-3 mmHg, quindi 95 mmHg. La pressione nell'arteria polmonare è di 20mmHg la sistolica e di 8 mmHg la diastolica; il valore medio è di 13mmHg. La pressione polmonare venosa è di 5mmHg, dunque la pressione di perfusione nei polmoni è di 8 mmHg (13-5 mmHg).

È evidente come, nonostante la gittata cardiaca sia la medesima per i due ventricoli, la pressione di perfusione per la circolazione sistemica sia molto più elevata di quella polmonare. La ragione di questa differenza sta nel fatto che i vasi sistemici offrono più resistenza al flusso sanguigno di quanto lo facciano i vasi polmonari.

Per questo motivo la circolazione sistemica è chiamata “ad alta pressione e alta resistenza”, mentre la circolazione polmonare “a bassa pressione e bassa resistenza”.

La quantità di energia pressoria utilizzata in ogni segmento della circolazione sistemica per il trasporto del sangue dipende dalla resistenza che il sangue incontra lungo i vasi. L'aorta e le grandi arterie offrono una resistenza molto ridotta, quindi la pressione sanguigna cala davvero di poco in questi vasi (da 98 a circa 95 mmHg). Un grande calo pressorio si ha invece quando il sangue fluisce lungo le arteriole, i vasi che offrono una maggiore resistenza al flusso sanguigno rispetto ad ogni altro segmento della circolazione sistemica, più di capillari e venule. Le grandi vene e la vena cava, invece, sono vasi a bassa resistenza ed è sufficiente la piccola parte di pressione rimanente per trasportare il sangue lungo questi vasi.

Il pompaggio del cuore mantiene questa differenza pressoria tra l'aorta e la vene cave. Se il cuore si fermasse, il sangue continuerebbe a fluire per qualche istante, ma dopo aver lasciato l'aorta, la parete aortica diverrebbe meno distesa e la pressione all'interno del vaso calerebbe. Presto la differenza pressoria tra aorta e vene cave scomparirebbe, il flusso sanguigno si fermerebbe e la pressione sarebbe la stessa in tutta la circolazione sistemica.

Il volume di sangue nell'organismo non è costante, ma cambia con l'assunzione e con la perdita di fluidi. Le vene sono il principale sito della circolazione che può espandersi o contrarsi per adattarsi a i cambiamenti nel volume sanguigno. Ciò significa che le vene, il maggior *reservoir* di volume di sangue nell'organismo, possono accettare o cedere un

grande volume di sangue senza andare in contro a grandi cambiamenti pressori. Al contrario, le arterie fungono da riserva pressoria. Esse sono il sito temporaneo di stoccaggio della pressione creata da ogni contrazione cardiaca. Le arterie devono essere in grado di accogliere un grande aumento di pressione durante l'eiezione cardiaca e poi mantenere elevata la pressione abbastanza da poter trasportare il sangue lungo la circolazione sistemica tra un'eiezione cardiaca e la successiva.

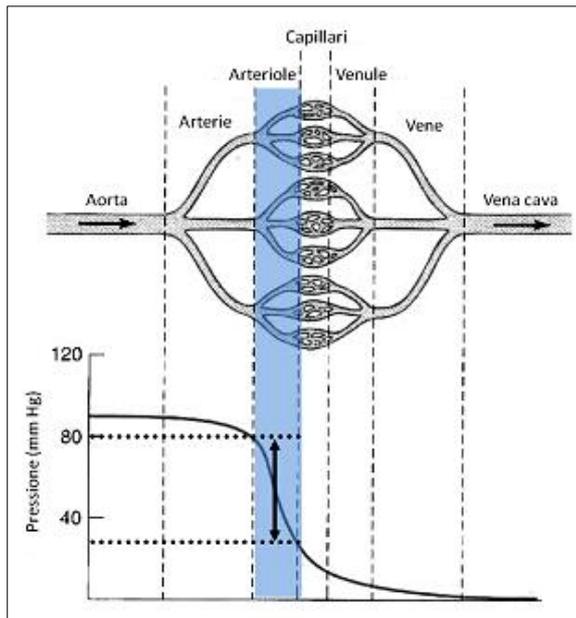


Figura 8

La figura mostra come le arteriole siano il sito dove la pressione sanguigna cala maggiormente.

Tratto da: *Appunti di lezione del Prof. Paolo Franci.*

Il mantenimento di un normale flusso sanguigno lungo i tessuti periferici richiede un'elevata pressione arteriosa soprattutto perché le arteriole offrono una grande resistenza al flusso sanguigno. Oltre ad essere il sito di maggior resistenza al flusso sanguigno nella circolazione sistemica, le arteriole sono il sito dove la resistenza può essere regolata. Un aumento nella resistenza arteriolare in determinati organi diminuisce la quantità di sangue in questi organi, e viceversa.

La resistenza è:

$$R = \frac{\Delta P}{Q}$$

Dove ΔP è la pressione di perfusione e Q il flusso.

La legge di Poiseuille descrive la resistenza in un tubo:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Questa equazione evidenzia come il raggio (r) sia il maggiore determinante della resistenza di un tubo. La resistenza è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio, quindi raddoppiando il raggio del tubo la resistenza cala di 16 volte. Altre importanti determinanti sono la lunghezza del tubo (l) e la viscosità del fluido (η), direttamente proporzionali alla resistenza.

La variazione della resistenza a livello arteriolare, mediante modificazione del raggio, è il fattore principale che determina quanto sangue può fluire all'interno di ciascun tessuto dell'organismo. La vasocostrizione a livello arteriolare sostanzialmente aumenta la resistenza al flusso sanguigno, mentre la vasodilatazione la diminuisce.

Poiché la resistenza periferica totale è determinata dalla differenza pressoria/ flusso e la differenza pressoria è la pressione di perfusione, ne consegue che:

$$\text{Resistenze Periferiche Totali (TPR)} = \\ (\text{pressione aortica media} - \text{pressione della vena cava}) / \text{gittata cardiaca}.$$

Ad esempio in un cane a riposo la pressione aortica media è 98 mmHg, la pressione media nella vena cava è di 3 mmHg e la gittata cardiaca è di 2,5 L/min. Quindi, la TPR è di 38 mmHg/L/ min, che significa che è necessaria una pressione di 38 mmHg per trasportare un litro di sangue al minuto attraverso la circolazione sistemica.

Poiché la pressione nelle vene cave è trascurabile, l'equazione semplificata è la seguente:

$$BP = CO \times TPR$$

Dove BP sta per pressione sanguigna, CO è la gittata cardiaca e TPR resistenze periferiche totali.

Questa equazione molto semplice esprime un concetto chiave della fisiologia cardiovascolare: la pressione sanguigna è determinata da due soli fattori, ossia la gittata cardiaca e le resistenze periferiche totali.

Il flusso sanguigno a livello di un organo abbiamo visto essere determinato dalla pressione di perfusione e dalla resistenza dei vasi sanguigni nell'organo stesso. Poiché tutti gli organi nella circolazione sistemica sono esposti alla stessa pressione di

perfusione, la differenza nel flusso sanguigno è determinata esclusivamente dalle resistenze vascolari, quindi dal diametro delle arteriole.

In un cane a riposo le resistenze arteriolari sono simili nei letti vascolari splancnici, renali e dei muscoli scheletrici, quindi ciascuno di questi organi riceve all'incirca la medesima quantità di sangue. Durante l'esercizio fisico, a causa delle aumentate necessità metaboliche, il diametro delle arteriole a livello dei muscoli scheletrici raddoppia, aumentando il flusso sanguigno di circa 16 volte. Al contrario le arteriole a livello splancnico e renale si costringono leggermente, aumentando la resistenza di circa il 20% (diminuendo il flusso del 16%). Ecco dimostrato come la distribuzione del flusso sanguigno può essere regolata secondo le necessità metaboliche agendo su uno dei due fattori dell'equazione, ossia le resistenze periferiche.

Per quanto riguarda la circolazione polmonare, invece, l'equazione è la seguente:

$$\begin{aligned} \text{RESISTENZE VASCOLARI POLMONARI} &= \\ &= (\text{pressione arteriosa polmonare} - \text{pressione venosa polmonare}) / \text{gittata cardiaca} \\ &= (13-5) / 2,5 \text{ L/min} = 3,2 \text{ mmHg/L/min} \end{aligned}$$

Si noti che questo valore è circa un dodicesimo del valore della resistenza nella circolazione sistemica perché, come abbiamo visto, la circolazione polmonare è a bassa resistenza.

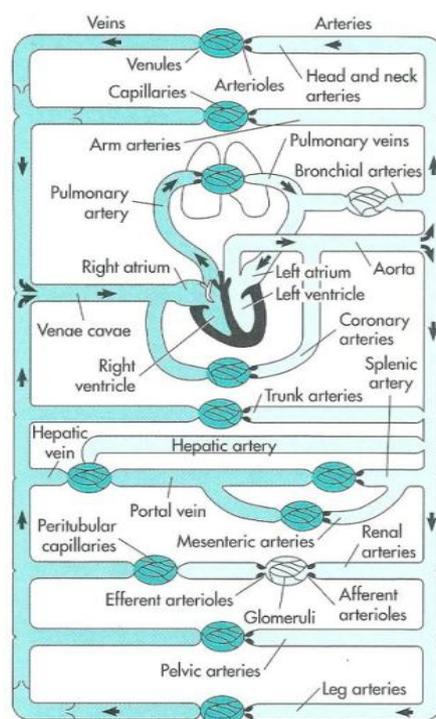


Figura 9
Organizzazione generale del sistema cardiovascolare.
Tratto da: Berne R.M. et al., 2000.

1.5 Controllo del flusso sanguigno

Come è stato detto precedentemente, il flusso sanguigno a livello di un organo o di un tessuto è determinato dalla pressione di perfusione e dalla resistenza nei vasi sanguigni.

La resistenza vascolare è determinata dal grado di vasocostrizione/vasodilatazione delle arteriole che è regolato tramite meccanismi di controllo estrinseci ed intrinseci.

I meccanismi di controllo estrinseco agiscono dal di fuori del tessuto, tramite nervi e ormoni, per alterare la resistenza arteriolare. Il *controllo intrinseco*, invece, è esercitato da meccanismi locali all'interno di un tessuto. Un esempio di controllo intrinseco è la dilatazione arteriolare e l'aumento del flusso sanguigno nel muscolo scheletrico durante l'esercizio fisico. Si tratta del fenomeno del controllo metabolico: un tessuto tende a aumentare il flusso sanguigno quando il suo metabolismo aumenta, in modo da rimuovere i prodotti di scarto e da avere un adeguato apporto di ossigeno.

Nonostante le arteriole in tutti i tessuti siano sottoposte sia al controllo estrinseco che a quello intrinseco, i meccanismi intrinseci predominano su quelli estrinseci nel controllo del flusso nella circolazione coronarica, a livello cerebrale e muscolare (durante il lavoro). Al contrario, i meccanismi estrinseci predominano sugli intrinseci nel controllo del flusso sanguigno a livello renale, degli organi splanchnici e dei muscoli scheletrici a riposo. In generale, il controllo intrinseco predomina sull'estrinseco in quei tessuti cosiddetti "critici", ossia quelli che devono avere costantemente un flusso sufficiente per supportare le loro necessità metaboliche istante per istante, perché da essi dipende la sopravvivenza dell'organismo. I meccanismi di controllo estrinseco sono prevalenti in quei tessuti che possono sopportare una temporanea riduzione del flusso nel momento in cui è necessario un apporto maggiore agli organi vitali.

Il *controllo estrinseco* o neuromorale è ad opera del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, che agiscono tramite i loro trasmettitori norepinefrina, epinefrina e acetilcolina.

Epinefrina e norepinefrina attivano i recettori adrenergici: i recettori α_1 e α_2 sono localizzati a livello di muscolatura liscia delle arteriole in tutti gli organi del corpo e sulla muscolatura liscia delle vene addominali. L'attivazione di questi recettori determina vasocostrizione arteriolare e dunque aumento delle resistenze periferiche e quindi della pressione arteriosa. L'effetto di venocostrizione, invece, porta a un aumento della pressione venosa centrale, del precarico ventricolare e quindi della gittata sistolica.

I recettori adrenergici β_1 sono localizzati a livello cardiaco, dove la loro stimolazione determina aumento della frequenza cardiaca, aumento della velocità di conduzione, riduzione del periodo refrattario e dilatazione a livello di arteriole nella circolazione coronarica e nel muscolo scheletrico.

L'acetilcolina, invece, attiva i recettori colinergici. Esistono due principali sottotipi recettoriali: i recettori colinergici muscarinici e i recettori colinergici nicotinici. I principali effetti dell'acetilcolina sono mediati dai recettori muscarinici, in particolare i recettori M_2 che sono localizzati a livello di muscolo cardiaco e hanno un effetto sostanzialmente opposto all'attivazione dei recettori β_2 adrenergici. L'attivazione parasimpatica rallenta l'attività delle cellule pacemaker, diminuisce la velocità di conduzione e aumenta la durata del periodo refrattario. Dunque l'effetto finale è una diminuzione della gittata cardiaca mediante il rallentamento della frequenza cardiaca.

Infine l'attivazione dei recettori muscarinici M_3 determina la vasocostrizione delle maggiori arterie e arteriole dell'organismo, ma contemporaneamente ha un effetto vasodilatatorio sulle cellule endoteliali mediante la sintesi del ossido nitrico. In complesso l'effetto vasodilatatorio predomina su quello vasocostrittorio.

La pressione sanguigna arteriosa è monitorata da delle terminazioni nervose sensibili alle variazioni pressorie dette *barocettori*. I barocettori mandano impulsi afferenti al sistema nervoso centrale, che a sua volta agisce con un riflesso modificando la gittata cardiaca e le resistenze periferiche (in organi non critici) per mantenere la pressione sanguigna ai valori fisiologici. Il riflesso è chiamato riflesso arteriale barorecettoriale.

I barocettori arteriosi si trovano nella parete delle arterie carotidee (seno carotideo) e dell'arco aortico. Queste terminazioni nervose sono sensibili allo stiramento delle pareti arteriose e di conseguenza alla pressione arteriosa; in realtà, quindi, non sono dei veri propri barocettori, in quanto sono sensibili allo stiramento della parete, non alla pressione. I barocettori arteriosi segnalano al sistema nervoso centrale un aumento della pressione arteriosa scaricando un maggior numero di potenziali d'azione. Maggiore è la pressione arteriosa, maggiore è il numero di potenziali d'azione, e viceversa. La risposta ad un calo dell'attività dei barocettori consiste in un aumento della stimolazione del sistema nervoso simpatico per ripristinare la gittata cardiaca, aumentando la frequenza cardiaca e la gittata sistolica, e di conseguenza riportando la pressione ai valori normali.

A livello della parete atriale, invece, si trovano i *recettori di volume*, delle terminazioni nervose specializzate che vengono attivate dallo stiramento della parete atriale e danno il via al riflesso dei recettori di volume atriale. Una diminuzione di volume all'interno dell'atrio, ad esempio a causa di un'emorragia, determina una diminuzione della frequenza di scarica dei potenziali d'azione. Il sistema nervoso centrale risponde di riflesso aumentando l'attività del sistema nervoso simpatico a livello cardiaco e arteriolare e diminuendo l'attività del sistema nervoso parasimpatico. In questo caso i recettori di volume atriale agiscono in sinergia con i barocettori.

Il riflesso attivato dai recettori di volume agisce, inoltre, con altre tre modalità per ripristinare il volume di sangue perso: aumentando la sensazione di sete a livello ipotalamico, aumentando il rilascio di ormone antidiuretico (ADH), attivando il sistema renina-angiotensina-aldosterone che ha lo scopo di ridurre l'escrezione di sodio a livello renale. Tutti questi meccanismi agiscono minimizzando le perdite di fluidi e aumentando la ritenzione di liquidi.

Receptor type	Location	Usual activator	Effect of activation	Function
α_1 - and α_2 -adrenergic	Arterioles (all organs)	Norepinephrine from sympathetic neurons; circulating epinephrine and norepinephrine	Vasoconstriction	Decreases blood flow to organs; increases total peripheral resistance (major effect)
	Veins (abdominal organs)	Norepinephrine from sympathetic neurons; circulating epinephrine and norepinephrine	Venoconstriction	Displaces venous blood toward heart
β -Adrenergic	Heart (all cardiac muscle cells)	Norepinephrine from sympathetic neurons; circulating epinephrine and norepinephrine	Increased pacemaker rate; faster speed of conduction; decreased refractory period; quicker, stronger contractions	Increases heart rate, stroke volume, and cardiac output (major effects)
	Arterioles (coronary and skeletal muscle)	Circulating epinephrine and norepinephrine	Vasodilation	Increases coronary blood flow; increases skeletal muscle blood flow
Muscarinic cholinergic	Heart (all cardiac muscle cells, but sparse direct innervation of ventricular muscle cells)	Acetylcholine from parasympathetic neurons	Opposite of β_1	Decreases heart rate and cardiac output (major effect)
	Sympathetic nerve endings at ventricular muscle cells	Acetylcholine from parasympathetic neurons	Inhibition of norepinephrine release from sympathetic neurons	Decreases magnitude of sympathetic effects on ventricular muscle cells
M_3	Arterioles (coronary)	Acetylcholine from parasympathetic neurons	Vasodilation (via nitric oxide)	Increases coronary blood flow (minor effect)
	Arterioles (genitals)	Acetylcholine from parasympathetic neurons	Vasodilation (via nitric oxide)	Causes engorgement and erection
	Arterioles (skeletal muscle)	Acetylcholine from specialized sympathetic neurons	Vasodilation (via nitric oxide)	Increases muscle blood flow (in anticipation of exercise)
	Arterioles (most other organs)	Normal activator unknown	Vasodilation (via nitric oxide)	Function unknown

Tab.1 Recettori adrenergici e colinergici. Tratto da: *Textbook of veterinary physiology, Cunningham.*

Capitolo 2: Parametri utilizzati nella guida alla fluidoterapia

2.1 Indicazioni di utilizzo della fluidoterapia

L'obiettivo fondamentale in terapia intensiva, medicina d'urgenza e anestesiologia è stabilizzare il paziente prima di ogni procedura o, qualora sia già stabile, mantenerlo tale. Un passaggio fondamentale per raggiungere questo obiettivo è una corretta gestione fluidoterapica.

La fluidoterapia deve soddisfare due esigenze primarie del paziente: assicurare un adeguato apporto di acqua e elettroliti e mantenere una volemia corretta. Un riempimento cardiaco ottimale è essenziale per il mantenimento di una gittata cardiaca adeguata e di una buona perfusione tissutale.

L'ipovolemia intraoperatoria è un evento frequente nelle chirurgie maggiori e può portare a ipoperfusione tissutale e essere causa di complicazioni post-operatorie, di ricovero prolungato e di morte del paziente (Gan et al., 2002); è per questo considerata uno dei fattori principali nel determinare la morbilità dopo chirurgie maggiori.

L'ottimizzazione dello stato circolatorio nel periodo perioperatorio fu un concetto promosso per primo da Shoemaker et al. (1988). Egli trovò una significativa riduzione nella morbilità e permanenza in ospedale in pazienti chirurgici ad alto rischio che ricevevano una somministrazione di fluidi, con o senza dobutamina, per aumentare la gittata e il trasporto di ossigeno a valori sopra la norma. Risultati simili di Lobo et al. (2000) e Kern et al. (2002) in altri gruppi sperimentali, utilizzando un simile approccio goal-directed, confermano l'importanza di prevenire e evitare l'ipovolemia e l'ipossigenazione tissutale perioperativamente.

Molti studi (Mythen et al., 1995; Sinclair et al., 1997; Gan et al., 2002; Wakeling et al., 2005) hanno dimostrato che monitorando e massimizzando l'eiezione cardiaca mediante somministrazione di fluidi durante chirurgie ad alto rischio diminuisce l'incidenza di complicazioni postoperatorie e la lunghezza della permanenza in terapia intensiva e in ospedale. Mythen et al. dimostrarono, infatti, che l'espansione volemica con colloide riduce l'incidenza di ipoperfusione della mucosa intestinale e migliora l'outcome clinico in pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare.

La fluidoterapia è frequentemente utilizzata in terapia intensiva in pazienti critici con insufficienza circolatoria acuta. Il beneficio emodinamico atteso dall'espansione

volemica è un aumento dell'eiezione del ventricolo sinistro e dunque della gittata cardiaca. Poiché, come si è visto precedentemente, la relazione descritta da Frank-Starling tra precarico ed eiezione non è lineare, ma curvilinea, un aumento del precarico determinerà un significativo aumento della gittata sistolica solo se il ventricolo si trova nella parte ripida della curva. Al contrario, se il ventricolo sta lavorando nella parte piana della curva, un uguale aumento del precarico non porterà nessun cambiamento significativo nella gittata. Dunque, un paziente può essere classificato come *fluid responder* se in seguito a un' espansione volemica intravascolare aumenterà la propria gittata sistolica.

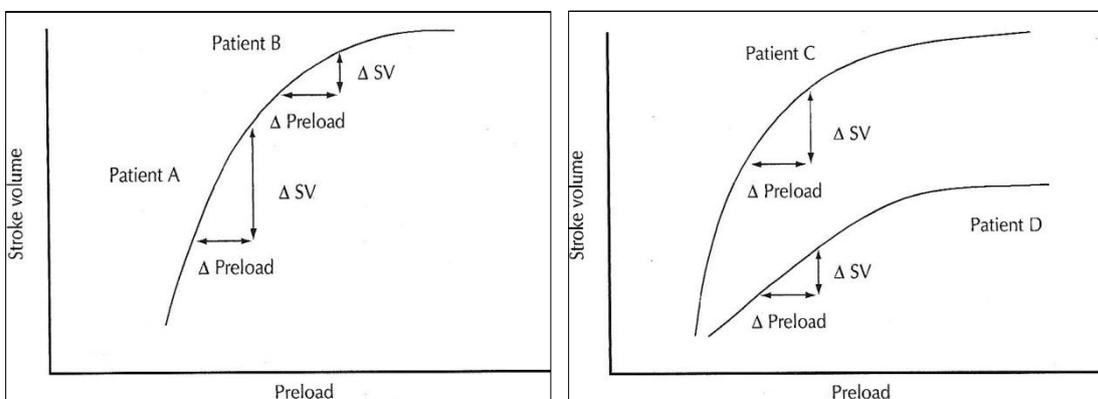


Figura 10

Curva di Frank-Starling di quattro diversi soggetti (A-B-C-D). I pazienti A e B hanno la stessa curva di Frank-Starling ma il paziente A è un paziente responder, mentre il paziente B è un non responder in quanto si trova nella porzione piatta della curva. I pazienti C e D, invece, hanno due curve diverse: dato un medesimo aumento di precarico, il paziente C si comporta da responder, mentre il paziente D aumenta di pochissimo la propria gittata.

Tratto da: Gunn S.R. e Pinsky M.R., 2001.

Nelle normali condizioni fisiologiche, entrambi i ventricoli si trovano nella parte ascendente della curva di Frank-Starling e dunque aumenti del precarico porteranno ad aumenti della gittata. Al contrario, un'analisi della letteratura evidenzia che, in pazienti con insufficienza circolatoria acuta, l'incidenza media dei soggetti che rispondono all'espansione volemica è intorno a solo il 50% (Michard et al., 2000). Questa evidenza enfatizza la necessità di fattori predittivi per conoscere l'efficacia dell'espansione volemica e poter selezionare i pazienti che potranno beneficiare della fluidoterapia e evitare trattamenti inefficaci o addirittura deleteri. Gli effetti collaterali della somministrazione di fluidi in pazienti *non responder* possono essere fenomeni gravi quali edema polmonare, ritardo della cicatrizzazione delle ferite operatorie, diminuite performance respiratorie, ridotta tensione d'ossigeno tissutale, prolungamento dei tempi

di ospedalizzazione e insufficienza cardiaca. In questi pazienti andrebbe preferibilmente utilizzato un supporto ionotropico e/o vasopressorio. (Michard et al, 2000)

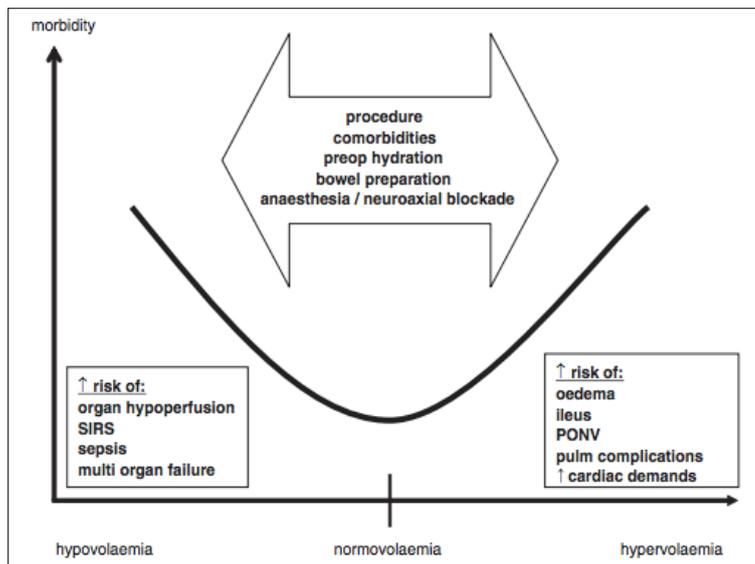


Figura 11
Rappresentazione della relazione esistente tra volemia ed out come del paziente. SIRS= Sindrome Risposta Infiammatoria Sistemica, PONV= Post-Operative Nausea and Vomiting.
Tratto da: *Bundgaard-Nielsen et al., 2009.*

La situazione ricercata in terapia intensiva e in anestesia è quindi la normovolemia. Tuttavia, la determinazione clinica del volume intravascolare dei pazienti critici e dei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici è abbastanza complicata e spesso richiede metodi invasivi. Per questo la ricerca si è mossa verso la ricerca di indici sicuri, pratici, attendibili e poco invasivi che guidino il medico, umano e veterinario, nel comprendere se un dato paziente critico risponderà o meno alla somministrazione di fluidi e, in caso affermativo, se la somministrazione è efficiente e corretta a livello di dosaggio.

2.2 Cambiamenti nelle linee guida alla fluidoterapia: da protocolli standard a protocolli individualizzati

Negli ultimi anni si è molto dibattuto a riguardo dei protocolli fluidoterapici, in particolare sull'utilizzo di nuove metodologie che guidino la fluidoterapia nei pazienti critici e in quelli sottoposti ad interventi chirurgici.

Rivers et al., nel 2001, dimostrarono che l'individualizzazione del protocollo fluidoterapico per il trattamento dello shock settico migliorava l'outcome dei pazienti. In questo studio, il parametro utilizzato come guida era la saturazione d'ossigeno del sangue venoso misto (ScvO₂), ottenuta tramite l'inserimento di un catetere venoso centrale. Il miglioramento veniva valutato tramite la rilevazione di parametri clinici come la frequenza cardiaca, la temperatura, l'output urinario, la pressione sanguigna.

Questi fattori erano monitorati costantemente per le prime sei ore e valutati ogni dodici ore per 72 ore. Veniva eseguito l'emogas analisi del sangue arterioso e venoso, in cui era misurata la concentrazione del lattato ed i parametri legati alla coagulazione. Si effettuavano, inoltre, valutazioni cliniche del paziente tramite scale di valutazione APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS II (Simplified Acute physiology score) e MODS (Multiple Organ Dysfunction Scale). I risultati ottenuti dimostrarono che vi era un miglioramento significativo dell'outcome dei pazienti trattati con "goal-directed therapy" rispetto al gruppo trattato con terapia standard. Le costanti vitali non dimostravano differenze rilevanti nei due gruppi ad eccezione della pressione arteriosa media che, nelle prime ore, si era dimostrata essere inferiore nel gruppo standard; inoltre questo gruppo nel periodo tra le 7 e le 72 ore dopo l'inizio dell'intervento presentava una frequenza cardiaca significativamente superiore a quella del gruppo "goal-directed therapy". I parametri clinici rilevati tra le 7 e le 72 ore evidenziavano una maggiore saturazione del sangue venoso centrale, una minor concentrazione di lattati, un minor deficit di basi, ed un maggior ph nei pazienti "goal-directed therapy". Nelle prime sei ore i pazienti con terapia individualizzata ricevettero complessivamente più fluidi rispetto al gruppo standard mentre nel periodo successivo, dalle 7 alle 72 ore, furono somministrati più fluidi al gruppo standard. Nel complesso i due gruppi ebbero somministrazioni simili di fluidi (differenze statisticamente non rilevanti).

Anche durante gli interventi chirurgici ad alto rischio è stata dimostrato che un approccio individualizzato alla fluido terapia comporta un miglioramento nel decorso post operatorio riducendo le complicazioni e la mortalità (Hamilton et al., 2011) ed in particolare le infezioni post operatorie (Dalfino et al., 2011). Inoltre si sono riscontrate minori complicazioni dovute a disfunzioni d'organo, in particolare a livello gastrointestinale (Bundgaard- Nielsen et al, 2007) ed a livello renale (Brienza et al, 2009). Gan et al., in uno studio del 2002, hanno dimostrato che un approccio goal-directed durante la somministrazione intraoperatoria di fluidi, riduce il periodo di degenza ospedaliera post intervento (6,4 gg vs 10,1 gg; P= 0,01), migliora il decorso post-operatorio riducendo vomito e nausea e migliora il tempo di recupero della funzionalità intestinale; questi pazienti infatti iniziavano a tollerare una dieta solida prima degli altri pazienti. Il metodo da loro utilizzato per monitorare l'eiezione cardiaca

era il doppler esofageo. Questa metodologia, poco invasiva, era già stata utilizzata da Sinclair et al. nel 1997; anch'egli aveva dimostrato un miglioramento del decorso post operatorio ed un ridotto ricovero in pazienti sottoposti a riparazione di fratture del collo femorale trattati con un approccio fluido terapeutico intraoperatorio goal-directed.

In uno studio recente (aprile 2013) Scheeren et al. hanno studiato gli effetti di una terapia individualizzata, attraverso il monitoraggio della gittata cardiaca e l'utilizzo dello "Stroke Volume Variation" (SVV) come indice, in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici ad alto rischio; i pazienti sottoposti a "goal-directed therapy" venivano mantenuti al plateau della curva di Frank-Starling (SVV <10%). La valutazione clinica post operatoria dell'eventuale disfunzione d'organo era effettuata tramite la scala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) mentre la valutazione delle risorse utilizzate attraverso la scala TISS (Therapeutic Intervention Scoring System). I risultati evidenziano una simile somministrazione di fluidi nei due gruppi, con una maggior quantità di colloidi somministrata al gruppo con protocollo individualizzato. In questo gruppo i colloidi sono stati somministrati maggiormente nelle prime fasi della chirurgia, mentre nel gruppo controllo la somministrazione è rimasta uguale durante tutto il periodo intraoperatorio. Frequenza cardiaca, pressione arteriosa media, pressione venosa centrale, eiezione ventricolare e SVV sono risultati essere simili nei due gruppi e le variazioni non sono state statisticamente rilevanti. Il numero delle infezioni post operatorie (0 vs 7, P=0,01), la percentuale di paziente con almeno una complicazione (46% vs 62%), il numero di complicazioni post operatorie per paziente (0,65 vs 1,40), il punteggio SOFA (5,9 vs 7,2) e quello TISS (69 vs 83) sono risultati essere minori nel gruppo con protocollo individualizzato. Anche la durata della ventilazione meccanica (2,4 vs 4,8 h) ed il tempo passato nel dipartimento di terapia intensiva (30 vs 42h) sono stati leggermente minori nel gruppo early-gold therapy.

Molte altre sono le pubblicazioni e gli studi che valutano i protocolli fluidoterapici, tuttavia in alcuni casi i risultati sono discordanti: è ragionevole supporre che la causa di ciò sia la mancata standardizzazione dei protocolli classici utilizzati come gruppo controllo e, in secondo luogo, l'utilizzo di indici differenti nella guida alla somministrazione dei fluidi.

2.3 Parametri statici e parametri dinamici

Nella pratica clinica è importante sapere se l'infusione di fluidi può migliorare la gittata cardiaca in pazienti emodinamicamente instabili, ossia capire se il paziente risponderà o meno alla fluidoterapia.

L'ipotensione, ad esempio, è uno dei segni clinici più frequenti osservati in pazienti critici. Per ripristinare una normale pressione sanguigna devono essere stimati il riempimento cardiaco, la funzionalità cardiaca e le resistenze vascolari. Spesso l'instabilità emodinamica è secondaria a un'effettiva o relativa deplezione del volume vascolare e la rianimazione fluidoterapica permette il ripristino di precarico, gittata cardiaca e, per ultimo, della pressione arteriosa. Tuttavia non sempre un paziente ipoteso è anche ipovolemico e un'imponente somministrazione di fluidi in un soggetto il cui ventricolo si trova nella porzione piatta della curva di Frank-Starling porterebbe al rischio di andare incontro a edema polmonare o insufficienza del ventricolo destro.

Per questo motivo si sono cercati per molti anni dei metodi in grado di valutare il precarico in pazienti ipoteso, per poter prevedere se la gittata cardiaca crescerà in seguito a un'espansione volemica.

Gli indici finora utilizzati per un approccio fluido terapeutico early-gold directed sono classificati in due gruppi: i parametri statici e i parametri dinamici.

<i>PARAMETRI STATICI</i>	
<i>Indici pressori</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ <i>CVP (Pressione Venosa Centrale)</i>➤ <i>PPao (Pressione di occlusione dell'arteria polmonare)</i>
<i>Indici volumetrici</i>	<ul style="list-style-type: none">➤ <i>RVEDV (Volume di fine diastole del ventricolo destro)</i>➤ <i>LVEDV (Volume di fine diastole del ventricolo sinistro)</i>

Tab.2 Indici statici per la determinazione della volemia.

Sia gli indici pressori sia gli indici volumetrici si sono dimostrati poco affidabili nella predittività della fluid responsiveness (Godje O. et al., 1998; Ellis RJ et al., 1979; Hansen et al., 1986; Pinsky et al. 1992; Feissel et al., 2001). Quelli pressori hanno il

limite di non essere precisi quando vi sono importanti differenze pressorie intratoraciche (Hoyt et al., 1997), e sono solo una stima del precarico che invece è maggiormente rappresentato dal volume ventricolare. La Ppao non è sempre un buon indicatore del precarico ventricolare sinistro, in particolare in pazienti con una diminuita compliance ventricolare. La misurazione del RVEDV per termodiluizione è influenzata dal rigurgito della tricuspide che si trova spesso in pazienti critici con ipertensione polmonare. La dilatazione del ventricolo destro può evidenziare un miglioramento dopo espansione volemica anche in caso di basso precarico ventricolare sinistro. Gli indici volumetrici sono anch'essi poco predittivi (Diebel et al., 1994; Wagner et al., 1998) poiché l'aumento della gittata cardiaca legato al precarico non dipende dal volume assoluto della camera ventricolare, ma da quale punto rappresenti questo volume nella curva di Frank-Starling.

La CVP, in particolare, è stata molto usata dai medici intensivisti: un'indagine del 1997 in Germania mostrava che la pressione venosa centrale e la pressione di occlusione dell'arteria polmonare erano utilizzate rispettivamente dal 93% e dal 58% dei medici intensivisti per prendere decisioni in merito alla fluidoterapia (Michard et al, 1997) perché si è sempre pensato che questo valore riflettesse il volume circolante: pazienti con un basso valore di CVP erano considerati ipovolemici e viceversa. La CVP è la pressione presente all'interno delle grosse vene toraciche misurata tramite l'inserzione di un catetere centrale a livello di giunzione tra vena cava superiore e atrio destro. La procedura è particolarmente invasiva e può portare a complicazioni come: puntione arteriosa, trombosi venosa e infezioni (Zengin et al., 2013). Il suo valore rappresenta approssimativamente il valore pressorio dell'atrio destro, responsabile primario del riempimento ventricolare destro e poiché l'eiezione cardiaca del ventricolo destro è responsabile del riempimento del ventricolo sinistro, la CVP è stata considerata un indice indiretto del precarico ventricolare sinistro. Tuttavia vi è scarsa correlazione tra CVP e RVEDV poiché in pazienti critici vi sono numerose variazioni legate al tono venoso, alla pressione intratoracica e alla compliance ventricolare (Marik et al., 2011). Molti studi clinici hanno enfatizzato lo scarso valore della pressione atriale destra e della pressione di occlusione dell'arteria polmonare nel predire l'efficacia dell'espansione volumetrica. Infatti, il valore medio della pressione atriale e della pressione di occlusione dell'arteria polmonare non era significativamente differente tra

individui responder e non responder dopo la somministrazione di fluidi (Diebel et al.,1994).

Anche altri indicatori di precarico come RVEDV e LVEDV (valutati tramite termodiluizione) sono stati testati come predittivi di fluid responsiveness. Sfortunatamente, anche questi parametri non si sono dimostrati in grado di differenziare precisamente responder da non responder prima di un'infusione di fluidi (Michard et al., 2000).

Con l'obiettivo di superare i limiti degli indici statici sono stati introdotti nuovi parametri, definiti dinamici: questi nuovi indici valutano la risposte del sistema circolatorio in seguito a modifiche controllate del precarico eseguite tramite manovre specifiche (sollevamento degli arti inferiori) o tramite ausili meccanici (ventilatori automatici). Possiamo classificare i parametri dinamici in tre categorie, in base alla metodologia utilizzata per ottenere la variazione del precarico:

- A. *Indici basati su variazioni cicliche di parametri emodinamici dovute a modificazioni della pressione intratoracica in seguito all'utilizzo della ventilazione meccanica.* Fa parte di questo gruppo la SPV (Systolic Pressure Variation) e le sue componenti "Δup" e "Δdown", la PPV (Pulse Pressure Variation), la SVV (Stroke Volume Variation), il RSVT (Respiratory Systolic Variation Test), il ΔV peak (variazioni della velocità di flusso sanguigno aortico durante il picco sistolico), e il ΔABF (variazioni del flusso sanguigno aortico). I primi tre indici richiedono il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa mentre gli ultimi due parametri richiedono l'utilizzo di ecocardiografia trans esofagea e del doppler esofageo.
- B. *Indici derivati da parametri non correlati alla gittata cardiaca ma sempre legati alla ventilazione meccanica.* Tra i principali indici c'è il ΔPEP (left ventricular pre-ejection period variation) ovvero le variazioni indotte dalla ventilazione del periodo pre-eiezione del ventricolo sinistro; è misurato tramite ECG e rilevazione invasiva della pressione arteriosa. Altri due indici di questa categoria sono SVC-CI ovvero l'indice di collasso della vena cava superiore rilevato tramite ecocardiografia, e il dIVC che indica il grado di collasso della vena cava inferiore misurato tramite ecografia trans toracica o addominale. Quindi SVC-CI e dIVC misurano la variazione del diametro della vena cava superiore e inferiore indotte dalla ventilazione meccanica.

C. *Indici che valutano le variazioni del precarico tramite manovre, prescindendo dalla ventilazione meccanica.* I principali sono il Δ RAP (inspiratory right atrial pressure variation) ovvero le variazioni pressorie dell'atrio destro in seguito ad inspirazione spontanea, e il PLR- Δ ABF, cioè le variazioni del flusso sanguigno aortico indotte dal sollevamento degli arti inferiori, misurate tramite doppler esofageo.

2.4 SPV, PPV: parametri che utilizzano l'interazione cuore-polmone per la determinazione della volemia

Per comprendere il ruolo della ventilazione meccanica, come funzionino gli indici che si basano su questa metodologia e come possano predire la risposta ai fluidi è importante introdurre alcuni concetti riguardante l'interazione esistente tra polmoni e cuore.

Durante l'*inspirazione* meccanica l'eiezione ventricolare destra diminuisce, mentre l'eiezione ventricolare sinistra aumenta; durante l'*espirazione* avviene il contrario. Il calo inspiratorio nell'eiezione ventricolare destra risulta essenzialmente da una diminuzione del precarico destro dovuto all'effetto dell'aumento di pressione pleurica sul ritorno venoso sistemico e sull'espansione dell'atrio destro, e dall'aumento di pressione transpolmonare sulla circolazione polmonare. Allo stesso tempo l'eiezione ventricolare sinistra è aumentata grazie a un maggiore ritorno venoso dovuto alla "spremitura" dei capillari polmonari da parte della pressione pleurica positiva, determinata dalla ventilazione meccanica.

Durante l'*espirazione* meccanica, invece, l'eiezione ventricolare destra aumenta per un effetto favorevole sul ritorno venoso, mentre l'eiezione ventricolare sinistra diminuisce. Questo calo non è dovuto a un effetto diretto sul riempimento ventricolare sinistro, ma all'effetto ritardato di qualche battito della riduzione inspiratoria dell'eiezione ventricolare destra: poiché durante l'inspirazione viene immesso meno sangue nel circolo polmonare, il precarico sinistro risulterà ridotto all'inspirazione.

La notevole utilità di queste variazioni emodinamiche nei pazienti ventilati meccanicamente sta nel fatto che i cambiamenti ciclici del precarico ventricolare destro e sinistro risultano maggiori quando i ventricoli lavorano nella parte ascendente della curva di Frank-Starling piuttosto che in quella piatta. Dunque l'ampiezza di queste variazioni può essere considerata un indicatore di precarico-dipendenza del ventricolo, e quindi dello stato volemico del paziente (Michard et al. 1999).

Poiché l'eiezione del ventricolo sinistro è il principale fattore determinante la pressione arteriosa sistolica, si è cercato di analizzare le variazioni respiratorie sulla pressione sistolica per stimare gli effetti sull'eiezione del ventricolo sinistro, durante la ventilazione meccanica.

La *Systolic Pressure Variation (SPV)* è la variazione di pressione sistolica tra la fase inspiratoria e quella espiratoria in un ciclo di ventilazione meccanica a pressione positiva. Essa viene calcolata sottraendo al valore massimo di pressione sistolica in inspirazione il valore minimo all'espiazione. Questo valore viene successivamente diviso in due componenti: ΔUp è la differenza tra il valore massimo della pressione sistolica durante un singolo ciclo respiratorio e la pressione sistolica di riferimento, ossia il valore di pressione sistolica ricavato in 10 secondi di apnea prima dell'inizio della ventilazione meccanica (P_{aw}), e riflette l'aumento inspiratorio della pressione sistolica. $\Delta Down$ è, invece, la differenza tra il valore di riferimento della pressione sistolica e il valore minimo durante una singolo ciclo respiratorio; riflette la diminuzione espiratoria nell'eiezione ventricolare sinistra.

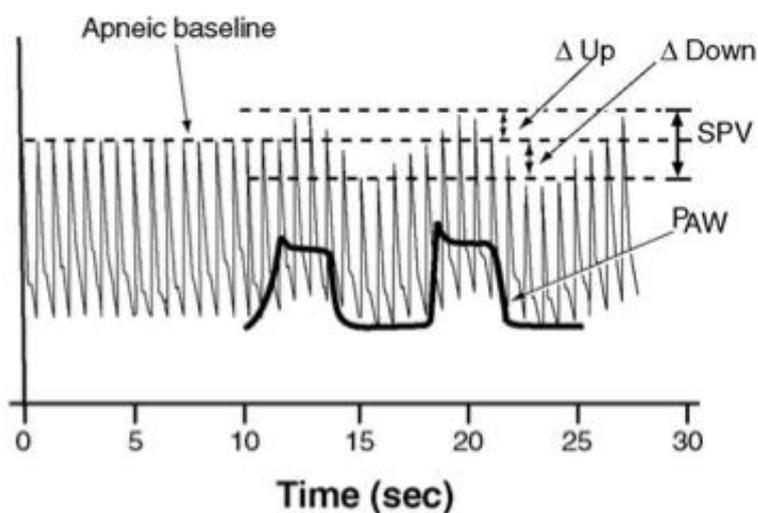


Figura 12

SPV (Systolic pressure variation) e le sue componenti Δup e $\Delta down$ dopo 10 secondi di apnea (apneic baseline). P_{AW} è la pressione delle delle vie aeree ed indica la fase inspiratoria ed espiratoria della ventilazione meccanica. Tratto da: *Dorje et al., 2005*.

Il fenomeno alla base dell'SPV era già stato identificato durante la ventilazione spontanea in condizioni di ipovolemia da Massumi et al. nel 1973 che lo definivano "reversed pulse paradoxus".

Nel 1983 Coyle et al. utilizzarono la differenza tra il massimo e minimo valore di SBP durante la ventilazione meccanica, chiamandola “positive pressure paradox”, come parametro che rifletteva lo stato di ipovolemia e che diminuiva tramite la somministrazione di fluidi. Essi utilizzarono la SBP di fine espirazione come pressione di riferimento per poi dividere la differenza tra valore minimo e valore massimo nelle componenti ΔUp e $\Delta Down$. Scoprirono poi che, durante l’ipovolemia, il $\Delta down$ era la componente preponderante dell’SBP.

Nel 1987 Perel eseguì il primo importante studio in letteratura sull’SPV. Il suo studio era volto a quantificare questo parametro, che egli per primo chiamò Systolic Pressure Variation (SPV), misurandolo durante emorragie graduali e controllate e comparandolo con altri parametri emodinamici già conosciuti.

Dieci cani anestetizzati venivano meccanicamente ventilati con un volume tidale prestabilito; una “cintura” mantenuta insufflata veniva applicata intorno al torace per mantenere il rapporto tra compliance toracica e polmonare simile a quella umana, poiché nel cane è maggiore (Bennett et al., 1982). La pressione veniva monitorata in modo invasivo tramite inserimento di un catetere nell’arteria femorale. L’SPV veniva misurata come la differenza media tra il valore massimo e minimo di SBP durante cinque consecutivi atti respiratori. Le componenti $\Delta down$ e Δup dell’SPV venivano misurate in riferimento alla SBP durante 5 secondi di apnea. A questo punto veniva indotta l’ipovolemia mediante successivi cumulativi prelievi del 5, 10, 20 e 30% del volume sanguigno totale stimato di ciascun cane. Tra ogni prelievo intercorrevano 15 minuti, trascorsi i quali venivano compiute nuove misurazioni. Successivamente il sangue veniva ritrasfuso, sempre in “step” di 15 minuti.

I coefficienti di correlazione dell’SPV, SPV% (SPV/SBP max), e $\Delta down$ con il grado di emorragia venivano comparati a quelli della gittata cardiaca (CO), pressione capillare polmonare (PCWP), pressione venosa centrale (CVP) e pressione sistemica media (MBP).

SPV, SPV% e $\Delta down$ mostrarono una correlazione estremamente significativa con il grado di emorragie ($P < 0,1$), migliore di quella di MBP, CVP, HR. Perel ipotizzava che la ragione principale per cui SPV, SPV% e $\Delta down$ aumentavano durante l’ipovolemia era la significativa riduzione del precarico dovuta all’aumento di pressione intratoracica.

Dunque Perel concluse che la SPV che segue un atto respiratorio a pressione positiva, e in particolare la sua componente ΔDown , è un indicatore sensibile di ipovolemia in cani ventilati; che l'emorragia aumenta i valori di SPV e ΔDown ; che l'espansione volemica diminuisce i valori di SPV e ΔDown ; per ultimo, che l'insufficienza ventricolare sinistra e l'ipervolemia aumentano il ΔUp , che diventa la componente preponderante dell'SPV, e diminuiscono ΔDown e SPV.

Queste conclusioni furono confermate nel 1994 da Coriat et al., che riportano una significativa correlazione tra ΔDown prima dell'infusione di fluidi e l'aumento della gittata cardiaca in risposta all'espansione volemica in pazienti sottoposti a chirurgia aortica.

Nel 1995 Rooke et al. fecero uno studio simile a Perel, ma sul modello umano e confrontando due gruppi, uno con individui in respirazione spontanea e uno con individui ventilati meccanicamente. SPV e ΔDown venivano misurate in sequenza, prima ai valori basali, poi dopo successivi prelievi di sangue (1000 mL in totale) e reinfusione di colloidali (1000 mL in totale). Essi videro che l'emorragia aumentava l'SPV e il Δdown , mentre l'infusione di colloidali li riduceva. Il valore soglia di SPV per discriminare individui responder da non responder era stabilito a 2 o 5 mmHg. Durante la ventilazione spontanea, invece, la Δdown non poteva essere determinata accuratamente a causa del volume tidale non controllabile. Dunque Rooke confermò che il parametro SPV non poteva essere utilizzato se non in pazienti ventilati meccanicamente.

Nel 1998 Tavernier et al. investigarono la correlazione tra la Ppao, l'indice dell'area di fine diastole del ventricolo sinistro (LVEDA), la SPV e il suo componente Δdown e la risposta della gittata cardiaca all'espansione volemica. I parametri di precarico venivano misurati ai valori basali e dopo somministrazione di 500 mL di fluidi, per due volte, in pazienti con ipotensione indotta da sepsi che richiedevano la ventilazione meccanica. Ad ogni somministrazione il paziente veniva classificato come responder (aumento della gittata $\geq 15\%$) o non responder. Il Δdown si dimostrò essere l'indicatore più accurato della risposta cardiaca all'infusione di fluidi, rispetto agli altri due indici. Tavernier et al. stabilirono che il valore soglia per distinguere un paziente responder da un non responder era di 5 mmHg.

<i>SPV/Δdown</i>	<i>Interpretazione clinica</i>
< 5 mmHg	Sospetta IPERVOLEMIA, soprattutto se presente ΔUp
5-10 mmHg	NORMOVOLEMIA
> 10 mmHg	IPOVOLEMIA

Tab.3. Interpretazione clinica del valore di SPV

Jardin et al. (1983) indagarono un altro indice basato sulle variazioni emodinamiche indotte dalla ventilazione meccanica: la *Pulse Pressure Variation* (PPV). Essi scoprirono che la pressione pulsatile (definita come la differenza tra pressione sistolica e pressione diastolica) è connessa all'eiezione cardiaca del ventricolo sinistro in pazienti meccanicamente ventilati. La pressione pulsatile è direttamente proporzionale all'eiezione ventricolare sinistra e inversamente proporzionale alla compliance arteriosa. ΔPP non è direttamente influenzata dai cambiamenti ciclici nella pressione pleurica, poiché l'aumento di pressione pleurica indotta dall'insufflazione meccanica influenza sia la pressione diastolica che quella sistolica. A questo proposito, le variazioni respiratorie nell'eiezione del ventricolo sinistro si sono dimostrate essere evidenziate dai cambiamenti nel polso periferico durante un ciclo respiratorio.

$$\Delta PP = PP_{max} \text{ all'inspirazione} - PP_{min} \text{ all'espiazione}$$

$$\Delta PP\% = 100 \times \frac{PP_{max} - PP_{min}}{2}$$

In 40 pazienti con insufficienza circolatoria acuta causata da sepsi, Michard et al. (2000) dimostrarono che ΔPP predice accuratamente gli effetti emodinamici dell'espansione volemica. Un valore soglia del 13% permette di discriminare tra responder e non responder (ossia pazienti che aumentano la loro gittata del $\geq 15\%$ in risposta all'espansione volemica) con una sensibilità e specificità del 94 e 96%. Inoltre il valore basico di ΔPP è strettamente correlato con la percentuale di aumento della gittata cardiaca in risposta all'espansione volemica; maggiore il ΔPP prima dell'infusione, maggiore l'aumento di gittata.

Nel 2007 Lopes et al. dimostrarono, in uno studio sperimentale, che monitorando e minimizzando il ΔPP tramite somministrazione di fluidi durante chirurgie ad alto

rischio diminuisce l'incidenza di complicazioni postoperatorie, la durata della ventilazione meccanica, la durata di permanenza in terapia intensiva e in ospedale.

Infine, Feissel. et al.(2001), utilizzando la misurazione doppler del flusso aortico, scoprirono che le variazioni respiratorie nel flusso aortico alla massima velocità predicono la fluid responsiveness in pazienti settici meccanicamente ventilati. Questo indice è chiamato Stroke Volume Variation (SVV). Misurando lo SVV durante la ventilazione a pressione positiva, Reuter et al (2002) hanno recentemente dimostrato che SVV è in grado di predire accuratamente la fluid responsiveness dopo un' infusione di fluidi in pazienti ventilati durante la chirurgia cardiovascolare.

Questi indici presentano però alcuni limiti: non possono essere utilizzati in pazienti aritmici, pazienti in ventilazione spontanea, pazienti con insufficienza cardiaca.

Inoltre, come vedremo nel prossimo capitolo, sono influenzati dal setting ventilatorio.

Capitolo 3: Influenza del setting ventilatorio

Poiché gli indici dinamici di volemia si basano sull'influenza della ventilazione meccanica a livello polmonare e circolatorio, molti studiosi si sono chiesti se il setting del ventilatore meccanico potesse variare il fenomeno alla base di SPV e PPV.

In particolare si sono analizzate l'affidabilità degli indici dinamici in risposta a variazioni di:

- VT (Volume Tidalico)
- RR (Frequenza Respiratoria)
- PEEP (Positive end-expiratory Pressure)
- Airway Pressure (Pressione delle vie aeree)

3.1 Variazioni di Frequenza Respiratoria e Pressione delle Vie aeree

In uno studio del 2004 di Jones et al. veniva esaminato l'impatto del valore di volume tidale e *pressione delle vie aeree* sull'SPV. Due pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca elettiva venivano monitorati variando in modo randomizzato il volume tidale tra i 3 e gli 11 mL/kg a intervalli di due minuti, e la corrispondente pressione delle vie aeree veniva monitorata, come anche il suo effetto sulla SPV della circolazione sistemica e polmonare. I risultati mostravano una significativa correlazione tra l'aumento di volume tidale e la pressione di picco delle vie aeree ($p < 0.0001$). Inoltre la pressione di picco era fortemente correlata con l'SPV della circolazione sistemica e polmonare ($p < 0.0001$). Gli autori conclusero che la SPV è influenzata dal volume tidale e dalla pressione di picco delle vie aeree, fatto che va tenuto in considerazione quando si utilizza l'SPV come marker dello stato volemico intravascolare.

De Backer et al., nel 2009, valutarono l'impatto della *frequenza respiratoria* (RR) sugli indici dinamici, ipotizzando che con alte frequenze respiratorie la PPV diminuisse. L'ipotesi era che aumentando la frequenza respiratoria ci fosse un punto in cui il numero di battiti per ciclo respiratorio (ossia il rapporto HR/RR) sarebbe stato insufficiente per permettere le variazioni di gittata. Lo studio veniva effettuato su 17 pazienti ipovolemici, ventilati meccanicamente ad un prefissato volume tidale (8-10 mL/kg) e rapporto ispirazione/espiazione, mentre la frequenza respiratoria veniva

variata: inizialmente veniva fissata a 14-16 atti/minuto, poi portata a 30 per 5 minuti, poi a 40. Ad ogni step venivano effettuate misurazioni emodinamiche e ecocardiografiche (ΔPP e ΔV_{ao}). Poi il paziente era rimesso alle condizioni ventilatorie iniziali e gli venivano somministrati 1000 mL di Ringer. Le variazioni respiratorie degli indici del cuore sinistro diminuivano marcatamente durante i cambiamenti di frequenza respiratoria da 14-16 a 30 e poi 40. In particolare ΔPP diventava non significativo quando il rapporto HR/RR era minore di 3.6. e il rapporto insp/esp era maggiore di 0.3. Dunque la variazione di gittata sistolica (alla base degli indici dinamici) viene abolita ad elevate frequenze respiratorie, e ciò può limitare la capacità predittiva degli indici di fluid responsiveness in pazienti ventilati ad elevate frequenze respiratorie.

3.2 Variazioni di Volume Tidalico e PEEP

Per primi, nel 1989, Szold et al. analizzarono l'affidabilità degli indici dinamici a diversi volumi tidalici: l' SPV veniva analizzata in 10 cani anestetizzati e ventilati con volumi tidalici di 15 e 25 mL/kg. I cani erano monitorati in condizione di normovolemia, ipovolemia (prelievo del 30% del volume totale di sangue stimato) e ipervolemia (dopo ritrasfusione del sangue prelevato e 50 mL/kg aggiuntivi di plasma expander). Secondo gli autori, l' SPV rifletteva le variazioni emodinamiche, dimostrandosi minima in condizioni di ipervolemia e massima con ipovolemia. Inoltre era influenzata dal volume tidalico, essendo, in particolare, maggiore con volumi tidalici più elevati.

Nel 2005 De Backer et al. fecero uno studio su 51 pazienti ritenuti ipovolemici sulla base segni clinici come: tachicardia, ipotensione, vasocostrizione cutanea, oliguria. A questi pazienti erano somministrati 1000 mL di cristalloidi o 500 mL di hydroxyethylstarch, dopodiché erano identificati come *fluid responder* o *non responder* in base a un aumento della gittata cardiaca di almeno il 15%. L'influenza del volume tidalico veniva determinata ventilando i pazienti a diversi volumi: 7, 8, 9 mL/kg. I risultati dello studio mostravano che nei gruppi a volume tidalico maggiore (8 e 9 mL/kg) il ΔPP di 12% mostrava una sensibilità e specificità di rispettivamente 88% e 89%, e un valore predittivo positivo del 93%, mentre il gruppo a volume tidalico minore (7 mL/kg) allo stesso cutoff di ΔPP 12% aveva una sensibilità del 39% e una specificità

del 65%. Gli autori ipotizzarono che questa significativa differenza fosse dovuta al fatto che, poiché il cambiamento di precarico risulta da cambiamenti ciclici nella pressione toracica e transpolmonare, questi possono essere troppo piccoli in pazienti ventilati con basso volume tidalico. Conclusero quindi che gli indici dinamici di volemia erano predittori efficaci di fluid responsiveness in pazienti ventilati meccanicamente con volume tidalico maggiore o uguale a 8 mL/kg.

L'interesse dell'anestesista umano nei riguardi di volume tidalico e PEEP è rivolto soprattutto a una determinata categoria di pazienti, ossia quelli affetti da patologie polmonari come ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) o ALI (Acute Lung Injury). Questi pazienti necessitano di una cosiddetta *strategia ventilatoria protettiva* (bassi volumi tidalici, elevata PEEP) poiché i loro polmoni hanno una compliance ridotta dovuta a un irrigidimento del parenchima polmonare (Claes et al., 2010) e, inoltre, non possono in alcun modo ricevere una quantità eccessiva di fluidi in quanto l'alterazione della barriera alveolo-capillare favorisce l'insorgenza di edema polmonare e interstiziale in caso di ipervolemia (Claes et al., 2010). Dunque rappresentano una categoria di pazienti in cui è molto importante valutare accuratamente la fluid responsiveness.

Chung Chi Huang et al. fecero uno studio nel 2008 su venti pazienti affetti da ARDS sottoposti a strategia ventilatoria protettiva. Gli autori presupponevano che, nonostante il volume tidalico ridotto potesse non essere sufficiente per indurre le variazioni cicliche nel riempimento ventricolare, una PEEP elevata potesse enfatizzare le variazioni cicliche della pressione sanguigna sistemica (ΔPP). Questo studio riscontrò una significativa correlazione tra PPV basale e l'aumento di gittata indotto dall'espansione volemica anche con piccolo VT, alta PEEP e dinamiche polmonari svantaggiose. Essi supposero che ciò fosse dovuto al fatto che la diminuita compliance dovuta all'ARDS potesse determinare maggiori fluttuazioni della pressione transpolmonare e l'elevata PEEP enfatizzasse le variazioni cicliche di pressione pleurica.

L'effetto della PEEP elevata era già stato messo in luce da Michard et al. (1999) in uno studio volto a esaminare la relazione tra ΔPP , PEEP e fluidoterapia in pazienti ventilati meccanicamente, comprendente 14 pazienti con setting ventilatorio costante ad eccezione della PEEP che veniva tenuta prima a 0 cm H₂O (ZEEP), poi a 10 cm H₂O. In entrambe le impostazioni venivano effettuate misurazioni emodinamiche, e nei pazienti

in cui la PEEP induceva un calo di gittata di almeno il 10%, veniva eseguita una fluidoterapia con 500 mL di hetastarch. Michard et al. constatarono che trasferendo i pazienti da ZEEP a PEEP il cambiamento del Δ PP correlava col calo di gittata cardiaca. Conclusero che Δ PP poteva essere un indice utile per predire gli effetti emodinamici avversi della PEEP sulla gittata.

Claes et al. (2010) fecero uno studio sperimentale su 16 suini con una sindrome "ARDS-like" indotta e shock emorragico reversibile. Prima erano ventilati con VT 10 mL/kg e frequenza respiratoria di 15 atti/min, poi VT 6 mL/kg e RR prima 15 poi 25. Dopodiché il 40% del volume sanguigno totale (successivamente reinfuso) era prelevato per indurre shock emorragico. Gli autori conclusero che Δ PP è un indicatore affidabile di ipovolemia acuta in suini sani, indipendentemente dalla frequenza respiratoria e dal volume tidale utilizzato. Al contrario, in maiali con sindrome "ARDS-like" ventilati con basso volume tidale Δ PP non è un indicatore affidabile di emorragia acuta, mentre rimane affidabile con volume tidale elevato (10 mL/kg).

Lakhal et al. (2011) effettuarono uno studio multicentrico (65 pazienti con ARDS). Gli autori contestavano i risultati di Huang, affermando che Δ PP non è affidabile in pazienti con ARDS ventilati con strategia protettiva, confermando invece i risultati di De Backer et al.: con $VT < 8$ mL/kg gli indici dinamici non sono affidabili nel predire la risposta alla fluidoterapia. Secondo Lakhal et al., condizioni tipicamente presenti in corso di ARDS come l'ipertensione dell'arteria polmonare, insufficienza del ventricolo destro (*cor pulmonale*) e anormale compliance toracica possono portare a falsi positivi e falsi negativi. Secondo gli autori, perché Δ PP sia utilizzabile, è necessario che vi siano alto VT e bassa compliance toracica.

Un altro studio su campione animale effettuato da Da Silva Ramos et al. è stato eseguito nel 2011 in 8 suini anestetizzati e ventilati meccanicamente e suddivisi in tre gruppi: controllo, ALI e ALI con ipovolemia indotta (prelievo del 30% del volume sanguigno totale). In ognuno di questi gruppi gli animali erano ventilati con 4 diversi setting ventilatori, in modo randomizzato, per 10 minuti: VT 8 mL/kg e PEEP 5 mmH₂O., VT 8 mL/kg e PEEP 13 mmH₂O, VT 15 mL/kg e PEEP 5 mmH₂O, VT 6 mL/kg e PEEP 13 mmH₂O. Dopo 10 minuti dalla tipologia di ventilazione venivano raccolti i dati emodinamici e respiratori, dopodiché l'animale veniva rimesso nelle condizioni ventilatorie iniziali. Lo studio evidenziava che durante la normovolemia, un elevato

volume tidale aumentava gli indici dinamici, ancor più amplificati da ipovolemia. Tuttavia, le strategie ventilatorie utilizzate in corso di ALI (basso VT alte PEEP) influenzano considerevolmente l'efficacia degli indici dinamici, rendendoli meno affidabili. Il meccanismo fisiologico, secondo gli autori, è che il basso volume tidale limita la trasmissione della pressione pleurica al comparto vascolare.

Freitas et al., nel 2012, sono giunti a conclusioni differenti rispetto agli studi precedenti. In 40 pazienti, che dopo la fase rianimatoria per sepsi e shock settico venivano ventilati meccanicamente a 6 e 8 mL/kg e sottoposti a fluidoterapia a 7 mL/kg, l'indice ΔPP veniva ottenuto in modo automatizzato da un monitor in modo tale da rilevarlo ad ogni ciclo respiratorio. In questo studio ΔPP si è rivelato un indicatore efficace d'ipovolemia anche in pazienti ventilati con bassi volumi tidalici e questo, secondo gli autori, è dovuto al calcolo automatizzato, alla bassa frequenza respiratoria e all'effetto della PEEP.

Smith et al. (2012), invece, hanno svolto uno studio su 32 pazienti sani, ventilati con volume tidale fisso 9 mL/kg e variando la PEEP (2,5,8 e 10 cmH₂O).

Lo studio ha dimostrato che in pazienti con polmoni normali ventilati con volume tidale 9 mL/kg, la PEEP ha una significativa influenza sul PPV. Se si usa un livello di PEEP maggiore di 8 cmH₂O, la PPV potrebbe sovrastimare la fluid responsiveness, mentre è affidabile a livelli fisiologici, ossia \leq a 5 cmH₂O. In pazienti con polmoni normali ventilati con VT di 9 mL/kg, la PPV dovrebbe essere interpretata con una PEEP di 5 cmH₂O.

PARTE SPERIMENTALE

4. Introduzione

L'ipovolemia è una tra le principali cause di ipotensione in anestesia e rianimazione (Morris et al., 2005). In particolare, l'ipovolemia intraoperatoria è un evento frequente nelle chirurgie maggiori che può portare a ipoperfusione tissutale ed essere causa di complicazioni post-operatorie, di ricovero prolungato e di morte del paziente (Gan et al., 2002). Molti studi (Mythen et al., 1995; Sinclair et al., 1997; Gan et al., 2002; Wakeling et al., 2005) hanno dimostrato che monitorando e ottimizzando l'eiezione cardiaca mediante somministrazione di fluidi si ha un miglioramento dell'outcome postoperatorio. Questi studi hanno dimostrato che, in soggetti sottoposti a chirurgie ad alto rischio, l'incidenza di complicazioni postoperatorie e la permanenza in terapia intensiva e in ospedale diminuiscono. Il beneficio emodinamico atteso dalla fluidoterapia è un aumento dell'eiezione del ventricolo sinistro e, dunque, della gittata cardiaca. Poiché la relazione descritta dalla curva di Frank-Starling tra precarico e gittata sistolica non è lineare ma curvilinea, un aumento del precarico determinerà un significativo aumento della gittata sistolica solo se il ventricolo si trova nella parte ripida della curva e il paziente si trova, quindi, in una condizione di "precarico-dipendenza" (Michard et al., 2000).

Un soggetto su due, affetto da insufficienza circolatoria acuta risponde all'espansione volemica con un significativo aumento della gittata cardiaca (Michard et al., 2000). Questa evidenza enfatizza la necessità di indici per riconoscere tempestivamente i soggetti che potranno beneficiare della fluidoterapia ed evitare trattamenti inefficaci o addirittura deleteri (Michard et al., 2000).

Nonostante l'uso di indici statici (CVP, Ppao, RVEDV, LVEDV) sia ancora consigliato in alcuni testi, il loro uso clinico non è supportato dalla letteratura come predittori della risposta ai fluidi. (Godje O. et al., 1998; Ellis et al., 1979; Hansen et al., 1986; Pinsky et al., 1992; Feissel et al., 2001).

Con l'obiettivo di superare i limiti degli indici statici sono stati introdotti nuovi parametri, definiti dinamici. Questi indici valutano le risposte "step by step" del sistema circolatorio in seguito a modifiche controllate del precarico. In particolare, quelli basati su variazioni cicliche di parametri emodinamici dovute a modificazioni della pressione intratoracica in seguito all'utilizzo della ventilazione meccanica sono: la SPV (Systolic Pressure Variation) e le sue componenti "Δup" e "Δdown", la PPV (Pulse Pressure

Variation), la SVV (Stroke Volume Variation), il RSVT (Respiratory Systolic Variation Test), il ΔV peak (variazioni della velocità di flusso sanguigno aortico durante il picco sistolico), e il ΔABF (variazioni del flusso sanguigno aortico).

La ventilazione meccanica, infatti, induce cambiamenti nel precarico. Questo è aumentato a livello di ventricolo sinistro e diminuito nel ventricolo destro durante l'inspirazione. L'aumento del precarico è dovuto ad un effetto di "spremitura" dei capillari polmonari, data dalla ventilazione a pressione positiva, mentre la diminuzione a destra è imputabile ad un ridotto ritorno di sangue al cuore, in seguito all'aumento della pressione endotoracica. A queste variazioni del precarico consegue una variazione della gittata cardiaca dello stesso segno. Tali cambiamenti ciclici del precarico ventricolare destro e sinistro risultano maggiori quando i ventricoli lavorano nella parte ascendente della curva di Frank Starling piuttosto che in quella piatta. Dunque, l'ampiezza di queste variazioni può essere considerata un indicatore di precarico-dipendenza del ventricolo e dello stato volemico del paziente. (Michard et al. 1999). Durante l'espiazione, la gittata cardiaca sinistra subirà una diminuzione conseguente al calo della gittata del ventricolo destro. Tale effetto sarà visibile con un ritardo dovuto al tempo di percorrenza, del piccolo circolo, dell'onda pressoria (ritardo di qualche battito).

L'indice dinamico oggetto di questa tesi è la Systolic Pressure Variation, ossia la variazione di pressione sistolica tra la fase inspiratoria e quella espiratoria in un ciclo di ventilazione meccanica a pressione positiva. L'ampiezza delle variazioni di pressione sistolica, dunque il valore di SPV, è correlato con lo stato di volemia del paziente (Perel et al., 1987). Tavernier et al. (1998) hanno cercato di stabilire un valore soglia di SPV per distinguere un paziente responder da un non responder nell'uomo, fissandolo a 5 mmHg.

Uno dei limiti degli indici dinamici sta nel fatto di essere influenzati dal setting ventilatorio (De Backer et al., 2009; Szold et al., 1989; Chung Chi Huang et al., 2008; Claes et al., 2010; Lakhali et al., 2011; Freitas et al., 2012; Smith et al., 2012).

Jones et al. (2004) hanno esaminato l'impatto del valore di volume tidale e della pressione delle vie aeree sull'SPV, concludendo che la SPV è influenzata da queste variabili.

Il primo studio in letteratura sull'SPV è stato eseguito da Perel et al. (1987) su modello canino. Tuttavia, l'SPV non è mai stato utilizzato nella pratica clinica veterinaria. Infatti, questa alterazione pressoria dovuta alla ventilazione meccanica è presente nella quasi totalità dei cani sani in anestesia. Quindi, è fondamentale avere un valore soglia che permetta di distinguere i soggetti in cui la somministrazione di fluidi abbia effetti positivi da coloro in cui gli effetti siano potenzialmente negativi o dubbi. D'altra parte, come già detto, tale valore soglia cambia al mutare della condizione di ventilazione. Questo lavoro ha lo scopo di ricercare i valori soglia di SPV, considerando tre diverse pressioni di ventilazione di 8,12 e 16 cmH₂O, in cani sani mantenuti in anestesia con isofluorano.

5. Materiali e Metodi

5.1 Anestesia e misurazioni

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova (Prot. Num. 24713) . Ventotto cani giunti alla Clinica Veterinaria dell'Adriatico per varie procedure diagnostiche e chirurgiche, che richiedessero un'anestesia generale, sono stati inseriti nello studio. Tutti i proprietari hanno ricevuto e firmato un consenso informato. Tutti gli animali sono stati sottoposti a un esame fisico preoperatorio e delle analisi del sangue comprendenti PCV, proteine plasmatiche totali, urea, creatinina e elettroliti. Alcuni cani sono stati esclusi dallo studio per mancanza di consenso del proprietario, per segni clinici e/o anamnesi di patologia cardiaca o aritmie o altre patologie sistemiche, per età inferiore a un 1 anno o se il loro temperamento poteva precludere l'esecuzione di procedure anestesilogiche standardizzate. Gli animali sono stati tenuti a digiuno nelle 8 ore precedenti l'anestesia, mentre l'acqua era sempre a disposizione.

L'anestesia è stata indotta con propofol (PropoFlo; Abbott Animal Health), somministrato a effetto tramite un catetere intravenoso precedentemente inserito. L'intubazione è stata eseguita con tubo endotracheale cuffiato, che è stato successivamente connesso alla macchina dell'anestesia (Cato, Drager) ed è stata impostata l' IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation). Il volume tidale è stato impostato in modo tale da avere una PIP di 8, 12 e 16 cmH₂O e la frequenza respiratoria è stata impostata in modo tale da mantenere una pressione parziale di anidride carbonica (PE'CO₂) tra i 4.6 e i 6 kPa. L'anestesia è stata mantenuta con isofluorano (end-tidal di isofluorano (FE'ISO) 1.0-1.4%) vaporizzato in ossigeno e aria medica con una concentrazione di ossigeno inspirato di circa il 40%, somministrato tramite un sistema circolare.

Utilizzando un monitor per anestesia Datex AS/3 (AS/3, Datex-Ohmeda), i monitoraggi anestetici di routine, applicati a tutti i cani, consistevano in ossimetria, capnografia, monitoraggio della frazione inspirata e dell'end-tidal dell'agente anestetico, spirometria, pulsossimetria, elettrocardiografia e misurazione della temperatura rettale. La pressione sanguigna arteriosa è stata misurata tramite un catetere arterioso che è stato posto nell'arteria dorsale plantare e connesso a un trasduttore posto al livello dell'atrio destro e azzerato alla pressione atmosferica. L'affidabilità del segnale della pressione arteriosa

è stato giudicato sulla base dell'aspetto dell'onda e utilizzando lo "square wave test" (test dell'onda quadra). Un'adeguata risposta dinamica è stata ottenuta ottimizzando il sistema di rilevamento tramite la rimozione di ogni bolla d'aria, minimizzando la lunghezza del tubo e la presenza di rubinetti e facendo un "flushing" per eliminare i coaguli di sangue. I parametri cardiovascolari e respiratori sono stati registrati ogni 5 secondi su un foglio elettronico per tutta la durata dello studio, utilizzando un programma Windows (Monitoring Program per PC versione 5.0 A) che riportava i dati dall'apparecchiatura medica ad un computer portatile connesso al monitor dell'anestesia tramite un adattatore USB 2.0/porta seriale. Una volta reso stabile il piano anestesilogico, con il cane in decubito laterale, l'SPV è stata misurata come descritto in letteratura da Gouvêa and Gouvêa (2005). Il monitor Datex AS/3 ha una funzione 'wedge pressure' nel menù del canale della pressione invasiva. La tecnica è di utilizzare la funzione per la misurazione della pressione d'incuneamento capillare, per cui il monitor è predisposto, qualora sia presente un catetere transpolmonare, applicandola invece alla curva arteriosa sistemica. Per prima cosa, la curva della pressione arteriosa deve essere nominata "pressione arteriosa polmonare" e la scala dovrebbe cambiare di conseguenza. Successivamente, si deve selezionare il "menu wedge pressure". È necessario premere la manopola principale del monitor per confermare; lo schermo si bloccherà e apparirà una linea blu orizzontale. A questo punto l'operatore è libero di muovere la linea di misurazione, per valutare la pressione sistolica massima e minima. (Fig.13).



Figura 13. Immagine dell'onda dell'SPV sul monitor dell'anestesia.

L'SPV è stata calcolata come la differenza tra il valore minimo e massimo di pressione sistolica (SP) in un singolo ciclo respiratorio e può essere espressa in millimetri di mercurio: $SPV\text{-mmHg} = SP_{\max} - SP_{\min}$, oppure in percentuale: $SPV\text{-}\% = 100 \times (SP_{\max} - SP_{\min}) / (SP_{\max} + SP_{\min}) / 2$. Sono state eseguite tre misurazioni successive per registrare il valore mediano. La misurazione dell'SPV veniva sospesa se il soggetto non era completamente adattato alla ventilazione meccanica, cosa che poteva essere sospettata per variazioni di frequenza cardiaca (HR) o per diminuzione della pressione arteriosa media (MAP) al di sotto di 50 mmHg. Se erano riscontrate anomalie nel pattern ventilatorio dovute ad un inadeguato piano anestesiológico, veniva somministrato 1 mg/kg di propofol in bolo intravenoso e la misurazione dell'SPV cominciava 5 minuti più tardi. Ai soggetti che mostravano una MAP inferiore a 50 mmHg, compatibile con un'eccessiva profondità dell'anestesia, è stata ridotta la FE'ISO. Se le anomalie sopra descritte non potevano essere corrette con il corrispondente intervento correttivo, oppure è stato necessario utilizzare una terapia vasopressoria, il soggetto è stato escluso dallo studio. Un MFC (Mini Fluid Challenge) di 3 mL/kg di soluzione di Hartmann è stato somministrato manualmente per via intravenosa in un minuto utilizzando una siringa precaricata da 50 mL. I parametri cardiovascolari e respiratori sono stati misurati 5 minuti prima e dopo la somministrazione del bolo di fluidi. I pazienti sono stati considerati responsivi al MFC se la loro frequenza cardiaca diminuiva e/o la MAP aumentava più del 10% del valore basale, altrimenti sono stati identificati come non responder.

Alla fine dello studio i cani sottoposti a procedure chirurgiche hanno ricevuto un'adeguata analgesia.

5.2 Analisi Statistica

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze e percentuali. Le variabili continue sono state controllate per la distribuzione normale, tramite ispezione visual dei grafici, istogrammi e il test di Shapiro-Wilk. Le variabili con distribuzione normale sono state riportate come media \pm deviazione standard (SD), mentre quelle con distribuzione non normale sono state espresse come mediana (range). Le differenze tra i dati senza distribuzione normale sono state analizzate con il test Mann-Whitney. Per

definire la capacità di HR, MAP, SPV-mmHg and SPV-% di discriminare tra le variazioni emodinamiche positive (aumenti di più del 10% della MAP o diminuzioni di HR) e neutre (aumenti inferiori al 10% della MAP e diminuzioni di HR) in risposta ad un MFC, è stata generata una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) per ogni parametro. L'area sottostante la curva ROC (AUC) può essere compresa tra 0 e 1; un valore di 0.5 indica che l'abilità di discriminare predittivamente dell'SPV non ha una rilevanza statistica che va oltre la semplice casualità, mentre un valore di 1 indica un perfetto funzionamento del modello di previsione. Il livello di significatività è stato fissato al 5% (MedCalc Software ver 12.7.7). Infine è stata generata una regressione lineare tra la variabile dipendente SPV% e la variabile indipendente pressione di ventilazione delle vie aeree.

6. Risultati

Due cani sono stati esclusi dall'analisi per aritmia cardiaca o attività respiratoria spontanea durante lo studio stesso. Di conseguenza, 26 cani (10 maschi e 16 femmine) sono stati inclusi in questo studio. L'età mediana era di 48 mesi (range 12-132) e il peso mediano era 15 kg (range 6-38). La dose mediana di propofol per l'induzione dell'anestesia è stata di 5,5 mg/kg (range 4-7). Il valore mediano di HR, MAP e pressione arteriosa sistolica, di PE'CO₂, FE'ISO, tidal volume e SPV a 8, 12 e 16 cmH₂O di PIP sono mostrati in Tab. 4.

	HR (bpm)	90 (63-141)
	MAP (mmHg)	64 (49-101)
	SAP (mmHg)	96 (70-148)
	PE'CO ₂ (KPa)	5 (4.6-6)
	FE'ISO (%)	1.2 (0.94-1.4)
8 cmH ₂ O PIP	SPV (mmHg)	4 (2-8)
	SPV %	4.34 (1.82-13.12)
12 cmH ₂ O PIP	SPV (mmHg)	8 (5-12)
	SPV %	8.7 (5.88-14.12)
16 cmH ₂ O PIP	SPV (mmHg)	12 (7-14)
	SPV %	13.21 (7.33-16.47)
8 cmH ₂ O PIP	COMPLIANCE (mL/cmH ₂ O)	33 (10-73.4)
12 cmH ₂ O PIP		29.8 (12-80)
16 cmH ₂ O PIP		31 (14.5-59.6)
8 cmH ₂ O PIP	TIDAL VOLUME (mL/kg)	12.4 (8.5-19.7))
12 cmH ₂ O PIP		20.9 (13.6-31.9)
16 cmH ₂ O PIP		29.2 (8.2-77.3)

Tab. 4 Mediana e range di alcune variabili cardio-respiratorie e dell' SPV prima di un Mini Fluid Challenge (MFC) in cani ventilati a 8-12-16 cmH₂O PIP.

Dieci pazienti sono stati classificati come responder e dieci come non responder (come definito precedentemente). A causa di interferenze a livello di ECG la frequenza cardiaca pre e post bolo di un responder durante il rilevamento dell'SPV a 12 cmH₂O è andata persa. Durante la rilevazione dell'SPV a 16 cmH₂O l'analisi in due responder è stata sospesa per i gravi effetti ipotensivi della manovra, mentre in due non responder durante la medesima fase dello studio l'analisi è stata sospesa a causa di un piano anestesilogico instabile. I valori di HR e MAP pre bolo non differivano significativamente in soggetti responder e non responder ($p < 0.05$) (Tab. 5, Fig.14 A-B). Non è stata trovata differenza significativa in questi dati tra i due gruppi anche dopo un MFC. I valori dell'SPV% a 8 ($p= 0,0002$) e a 16 cmH₂O ($p=0,02$) pre bolo differiscono significativamente tra soggetti responder e non responder. Non è stata trovata, invece, differenza significativa a 12 cmH₂O (Tab.5).

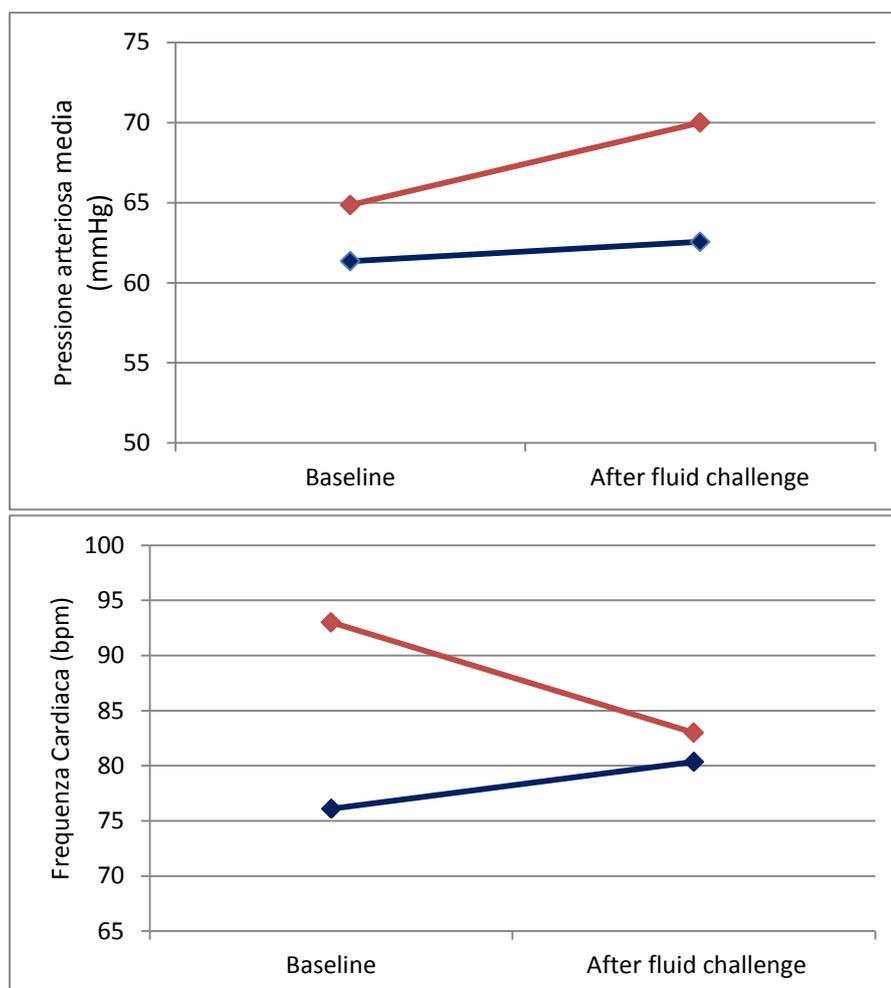


Fig. 14 A-B. Variazioni di MAP e HR in soggetti responder (in rosso) e in soggetti non responder (in blu).

		Area under the ROC curve (AUC)	95% Confidence interval	Significance level <i>P</i> (Area = 0.5)	Classification criteria	Sensitivity %	Specificity %
	HR	0,778	0,57-0,92	0,0052	> 88	89	69
	MAP	0,622	0,41-0,80	0,30	-	-	-
8	SPV mmHg	0,931	0,76-0,99	< 0,0001	> 4	90	87
	SPV %	0,944	0,78-0,99	< 0,0001	> 4.5	90	87
12	SPV mmHg	0,775	0,52-0,93	<0,0321	>8	75	80
	SPV %	0,715	0,45-0,90	<0,1157	>8.5	75	67
16	SPV mmHg	0,845	0,54-0,98	<0,0056	>13	67	100
	SPV %	0,889	0,889	<0,0008	>14.5	83	100

Tab. 5: Receiver operating characteristic (ROC) analysis di HR, MAP, SPV-mmHg e SPV-%, come indici predittivi del calo di frequenza cardiaca o aumento di pressione arteriosa media di più del 10% dopo un mini-fluid challenge (MFC; 3 mL/kg Hartmann's solution somministrata IV in 1 min) in 16 cani non-responder (NR; < 10% aumento di MAP e/o diminuzione di HR in risposta a un MFC) e 10 cani responder (R; > 10% aumento di MAP e/o diminuzione di HR), ventilati con 8-12-16 cmH₂O di pressione di picco delle vie aeree e mantenuti in anestesia generale con isofluorano in ossigeno e aria.

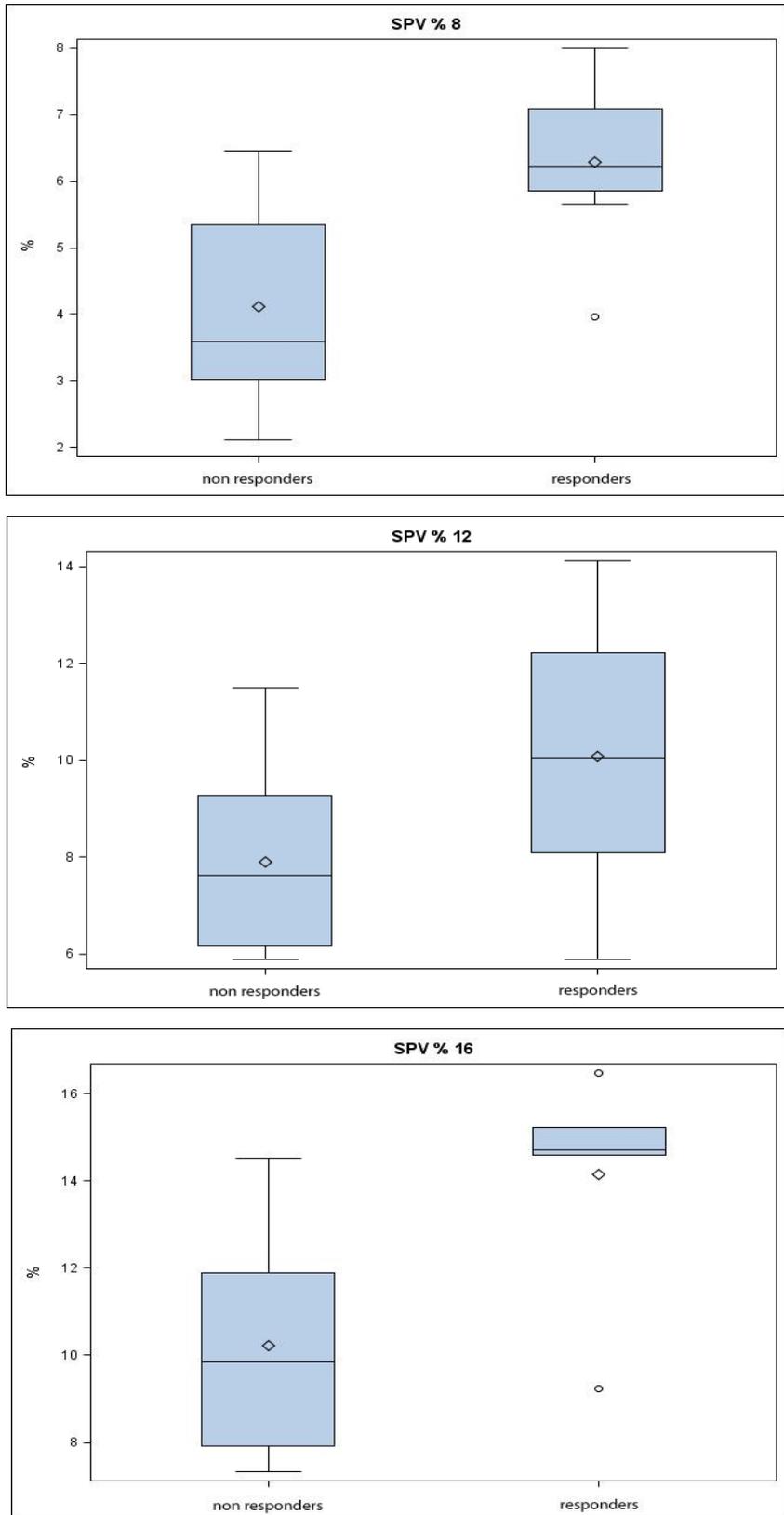


Fig.15 A-B-C Box-plot della variazione percentuale di SPV in cani esposti a 8-12-16 cmH₂O nel gruppo dei soggetti non responder e responder.

Le performance di HR, MAP, SPV mmHg e SPV % a 8, 12 e 16 cmH₂O nel predire la risposta ad un MFC (aumento della MAP >10% o diminuzione dell'HR >10%) è stata valutata tramite la costruzione di curve ROC (Fig. 17 A-H). L'area sotto la curva ROC era 0,622 per la MAP (95% C.I. (Confidence Interval) 0,41-0,80), 0,778 per l'HR (95% C.I. 0,57-0,92), SPV mmHg e SPV% erano rispettivamente 0,931(95% C.I. 0,76-0,99) e 0,944 (95% C.I. 0,78-0,99). Per quanto riguarda l'SPV mmHg e SPV% a 12 cmH₂O era 0,775 (95% C.I. 0,52-0,93) e 0,72 (95% C.I. 0,45-0,90) e infine a 16 cmH₂O era 0,84 (95% C.I. 0,54-0,98) e 0,89 (95% C.I. 0,58-0,99). La regressione lineare in Fig. 16 mostra una forte legame ($R^2=0,9866$) tra la variabile indipendente pressione di picco di ventilazione delle vie aeree e la variabile dipendente cut-off per la predizione di risposta ai fluidi dell'SPV%.

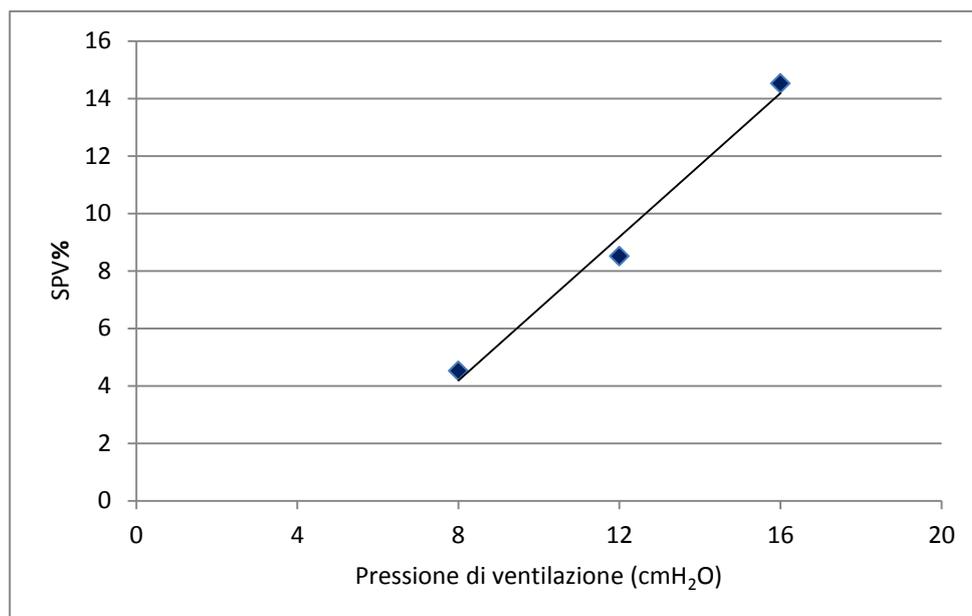
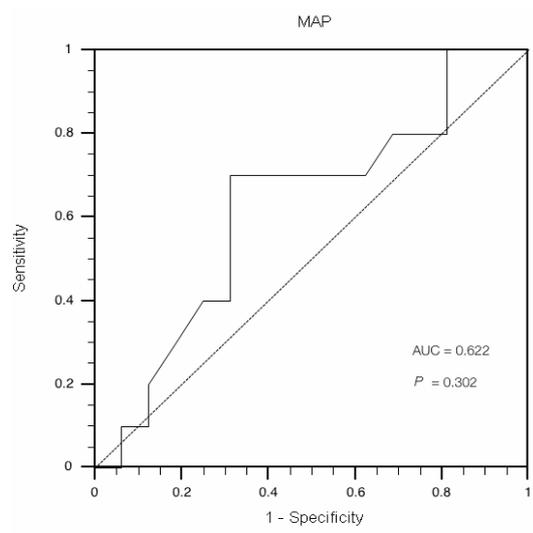
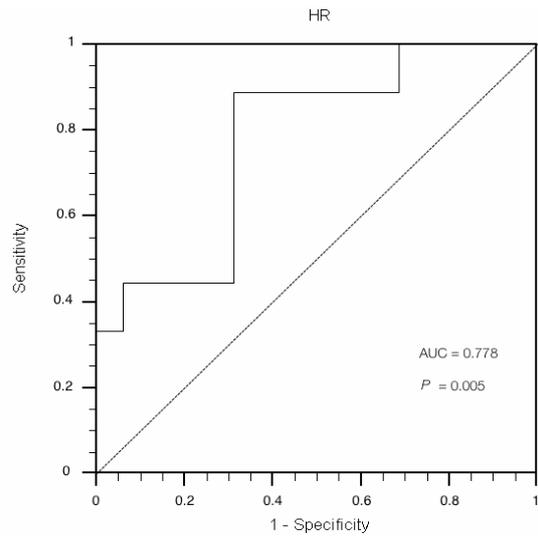
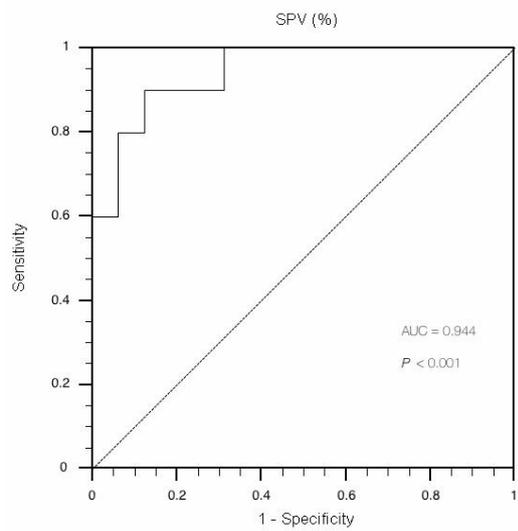
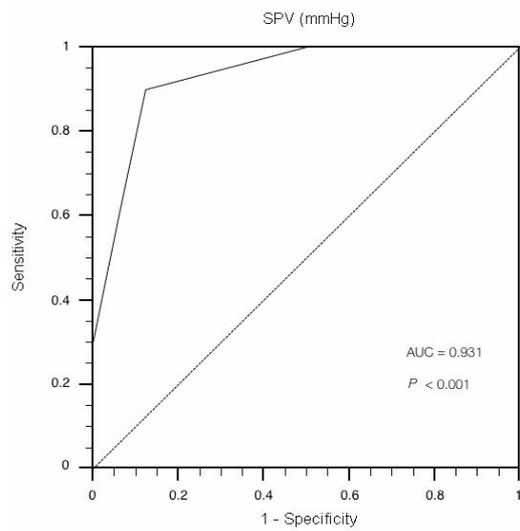


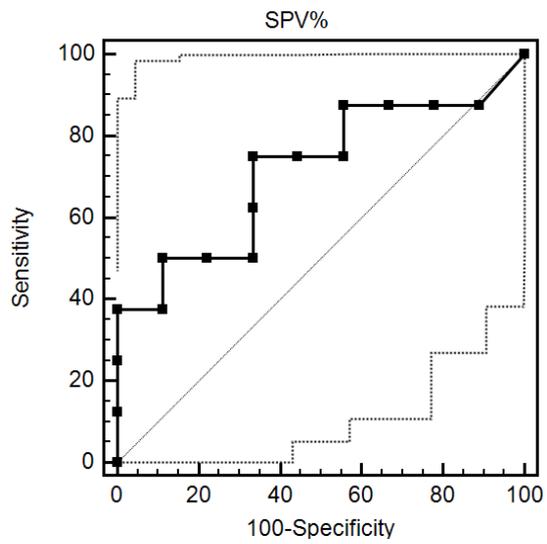
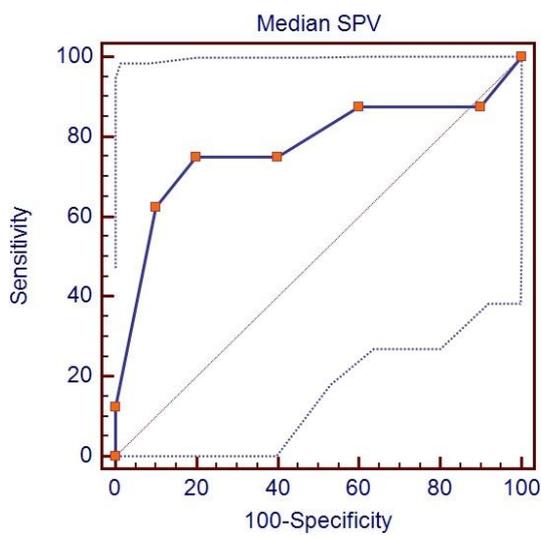
Fig. 16. Regressione lineare tra la variabile indipendente P_{aw} e la variabile dipendente SPV%.



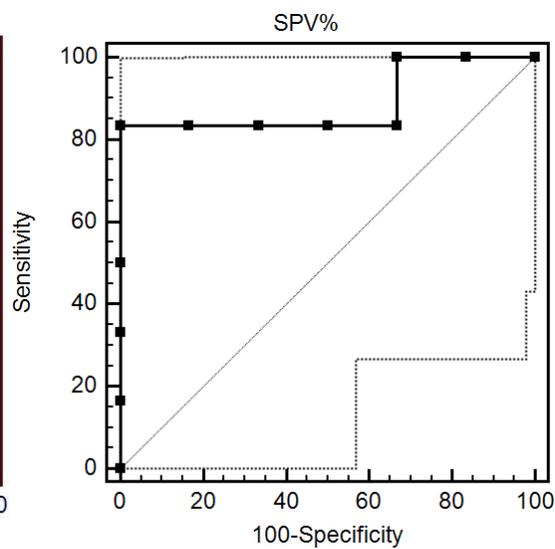
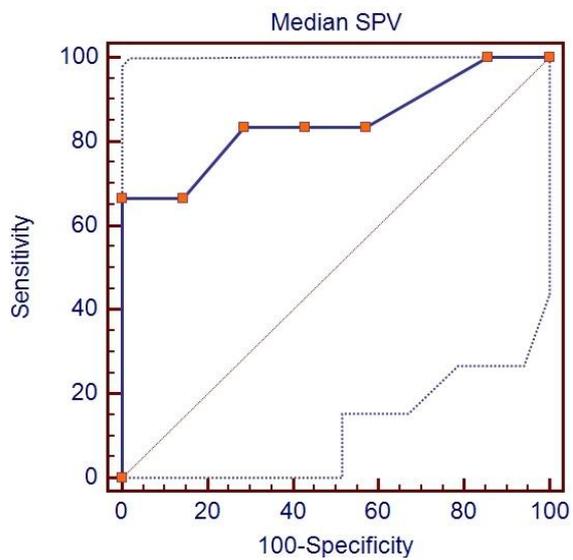
Frequenza cardiaca (HR) e pressione arteriosa media (MAP).



SPV a 8 cmH₂O PIP



SPV a 12 cmH₂O PIP



SPV a 16 cmH₂O PIP

Fig. 17 A-H: Curve ROC per HR, MAP, SPV mmHg e SPV% a 8-12-16 cmH₂O di ventilazione.

7. Discussione

Questo studio ha dimostrato che valori di SPV ≥ 4 mmHg e ≥ 13 mmHg in cani ventilati rispettivamente a 8 e 16 cmH₂O sono buoni predittori di fluid responsiveness.

Nonostante la validità dell'utilizzo dell'SPV fosse già stata messa in luce nel 1987 da uno studio pioneristico di Perel et al., questo studio è il primo ad investigare l'utilizzo di indici dinamici in medicina veterinaria. Tradizionalmente, è suggerito che lo stato volemico del paziente sia determinato misurando la pressione o il volume di riempimento cardiaco (parametri statici). Tuttavia, nell'ultima decade numerosi studi hanno dimostrato che i parametri statici di precarico non sono predittori efficaci di fluid responsiveness (Michard et al., 2002; Bendjelid et al., 2003; Osman et al., 2007; Marik et al., 2009).

SPV, PPV e SVV appartengono alla categoria degli indici dinamici, così chiamati poiché risultano dalla continua interazione tra il sistema cardiovascolare e la ventilazione meccanica (Marik et al., 2009).

La misurazione di questi indici può indicare un eventuale aumento di gittata cardiaca indotta dall'espansione volemica, prima che questa espansione venga effettuata, diminuendo la possibilità di overload di fluidi. L'evidenza clinica dimostra che l'overload di fluidi può gravemente peggiorare l'outcome clinico dei pazienti (Lowell et al., 1990), rendendo necessario analizzare il rapporto rischi/benefici prima della somministrazione di fluidi. Sempre più spesso anche nella pratica veterinaria, come in medicina umana, ci si trova di fronte a pazienti anziani, instabili, con insufficienze croniche d'organo, ovvero soggetti che non possono sopportare una gestione approssimativa della fluidoterapia.

L'indice SPV sembra essere un parametro ideale da utilizzare come guida della fluidoterapia nel periodo intraoperatorio in anestesia veterinaria. La misurazione di questo parametro non ha costi aggiuntivi di management; non è particolarmente invasivo poiché necessita solo del posizionamento di un catetere arterioso; può fornire una risposta rapida ad un problema cruciale come l'ipovolemia e può essere misurato con la maggior parte dei monitor multiparametrici da anestesia (Michard and Teboul, 2002; Marik et al., 2009). Il metodo manuale per misurare l'SPV descritto da Gouvêa e Gouvêa (2005), utilizzando un comune monitor anestetico multiparametrico, si è dimostrato semplice, accurato ed economico (Qiao et al., 2010).

Il limite maggiore dell'indice SPV consiste nel fatto di poter essere utilizzato solo in soggetti profondamente sedati o anestetizzati sottoposti a ventilazione meccanica e con monitoraggio invasivo della pressione arteriosa. Non può essere utilizzato in pazienti con respirazione spontanea, in presenza di aritmie e in soggetti in cui il meccanismo di Frank-Starling sia alterato dalla presenza di una cardiomiopatia. È inutilizzabile, inoltre, in corso di toracotomia, in pazienti con pneumotorace e con tamponamento cardiaco.

Questo studio ha confermato che la pressione di ventilazione e più in generale il setting ventilatorio influenza l'efficacia degli indici dinamici, modificando, in particolare, i valori di cut-off. Lo studio conferma che un determinato cut-off è utilizzabile solo all'interno di una certa pressione delle vie aeree (Jones et al., 2004; De Backer et al., 2005; Smith et al., 2012) e il suo riferimento deve cambiare, quindi, a seconda della pressione di ventilazione utilizzata. La regressione mostrata in Fig. 16, benché non validata, potrebbe essere un'indicazione utile per il clinico per identificare il corretto valore di riferimento di SPV nelle diverse condizioni ventilatorie.

Osservando le curve ROC a 8,12,16 cmH₂O è possibile notare come a 12 cmH₂O l'AUC riveli una bassa performance dell'indice. Probabilmente ciò può essere dovuto alla tempistica di rilevamento dell'SPV a 12 cmH₂O: poiché la rilevazione a questa pressione è stata eseguita successivamente a quella con 8 cmH₂O, è possibile che alcuni animali si fossero superficializzati a causa di un piano anestesiológico non ancora del tutto stabile e quindi contrastassero il respiratore. Ciò può aver determinato alterazioni respiratorie e cardiovascolari che possono aver alterato l'affidabilità della rilevazione.

Probabilmente è questo il motivo per cui il valore corrispondente a 12 cmH₂O nella regressione in Fig. 16 risulta leggermente "outliner".

La rilevazione 16 cmH₂O, invece, si è dovuta interrompere in molti soggetti a causa dei notevoli effetti cardiodepressivi (compromissione della gittata) che una ventilazione a elevata pressione può comportare.

La stima della fluid responsiveness è stata determinata misurando le variazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa media, classificando un soggetto come reponder quando la sua HR e la sua MAP variavano di più del 10%. In medicina umana viene utilizzato un aumento del 10-15% della gittata come discrimine per classificare un soggetto come responder dopo la somministrazione di un bolo di fluidi (Qiao et al., 2010; Muller et al., 2011; Yang et al., 2013). Frequenza cardiaca e pressione arteriosa

sono indicatori indiretti di aumento della gittata, il cui utilizzo è stato suggerito da numerosi studi in letteratura (Hadian and Pinsky, 2007). Ciò nonostante, non è da escludersi che l'utilizzo della misurazione diretta della gittata cardiaca avrebbe potuto determinare differenti valori di cut-off.

Un altro limite di questo studio consiste nel fatto che la pressione intratoracica non è stata misurata, assumendo che il suo valore sarebbe stato costante e proporzionale alla pressione di ventilazione utilizzata. In realtà valori diversi di resistenza delle vie aeree e di compliance polmonare possono aver determinato diverse pressioni intratoraciche anche in cani ventilati con le medesime pressioni (Jardin et al., 1985). Questa ipotesi è rafforzata dalla presenza di un'enorme variabilità della compliance toracica nei diversi soggetti, visibile in Tab.4. Poiché la pressione intratoracica è responsabile del fenomeno alla base dell'SPV, sarebbe interessante misurare direttamente questo parametro tramite un catetere a palloncino posto in esofago per mettere in relazione l'SPV con la reale pressione toracica.

È necessario mettere in evidenza che questo studio è stato condotto in condizioni anestesiológicas particolari, cioè in pazienti sani sottoposti a interventi di routine e in assenza di stimolo chirurgico, in quanto le rilevazioni venivano effettuate prima dell'inizio della chirurgia. Sarebbe interessante, dunque, valutare questo indice anche in soggetti sottoposti a diversi stimoli chirurgici e, soprattutto, in soggetti cosiddetti "critici". Secondo un recente editoriale di Marik e Lemson (2014) l'utilizzo degli indici dinamici sarebbe meno affidabile in pazienti critici, con alterazioni della funzionalità respiratoria o cardiovascolare. I due autori sottolineano come non tutti i pazienti fluid responder necessitano realmente di una fluidoterapia: numerose molecole proinfiammatorie, liberate, ad esempio, in condizioni di shock, alterano la barriera endoteliale determinando fuoriuscita di fluidi nel comparto extravascolare e edema interstiziale. Negli ultimi decenni alcuni studi (Sakka et al., 2002; Chung et al., 2008) hanno sottolineato la correlazione tra edema interstiziale polmonare e l'aumento dell'incidenza di decesso. In certe situazioni, quindi, ci si può trovare di fronte ad un paziente ipovolemico in cui è preferibile rinunciare alla fluidoterapia, poiché è un soggetto a grave rischio di edema interstiziale. In una visione complessiva del management fluidoterapico, gli indici dinamici di volemia non sono in grado di fornire indicazioni così efficaci, soprattutto nel paziente critico (Marik e Lemson, 2014).

Sarebbe interessante, dunque, approfondire la ricerca per poter analizzare nell'ambito veterinario le numerose problematiche che l'approccio fluidoterapico goal-directed offre all'anestesista veterinario.

8. Conclusioni

Questo è il primo studio che cerca di fornire dei valori di cut-off di SPV utilizzabili clinicamente in cani anestetizzati, ventilati a diverse pressioni di picco delle vie aeree.

Nonostante l'SPV non abbia dimostrato a 12 cmH₂O una buona performance come a 8 e a 16 cmH₂O, questo studio apre all'utilizzo della "gold-directed fluid-therapy", ossia l'utilizzo di una fluidoterapia individualizzata sulla base delle necessità del soggetto, non basandosi su protocolli standard.

Sarebbe auspicabile, in futuro, proseguire la ricerca con lo scopo di trovare nuovi indici di fluid responsiveness da utilizzare nel soggetto cosciente e verificare queste tecniche in una popolazione di cani "critici", confrontandole con l'approccio classico (dosaggio standard). Sarebbe interessante, inoltre, verificare se, con l'utilizzo di una fluidoterapia individualizzata, sia possibile migliorare l'outcome del paziente canino nel perioperatorio, come già confermato in medicina umana.

BIBLIOGRAFIA

Bendjelid K., Romand J.A., 2003. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Medicine*; 29:352–60.

Bennett F.M., Tenney S.M., 1982. Comparative Mechanics of mammalian respiratory system. *Respiratory Physiology*, 49:131-140

Berne R.M., Levy M., 2000. Cardiovascular Physiology, Eighth Edition, *The Mosby Physiology Monograph Series*.

Brienza N., Giglio M.T., Marucci M., Fiore T., 2009. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Critical Care Medicine*, .37(6):2079-90.

Bundgaard-Nielsen M., Holte K., Secher N.H., Kehlet H., 2007. Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*; 51: 331–40.

Coriat P., Vrillon M., Perel A., Baron J.F., Le Bret F., Saada M., Viars P., 1994. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesthesia and Analgesia* , 78:46–53.

Coyle J.P., Teplick R.S., Michael C.L., Davison J.K., 1983. Respiratory variations in systemic arterial pressure as an indicator of volume status. *Anesthesiology* 59:A53.

Chung F.T., Lin S.M., Lin S.Y., Lin H.C., 2008. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respiratory Medicine*; 102:956–61.

Chunningam J.G. 2002. *Textbook of Veterinary Physiology*, sez 3, cap.17 pp. 110-120; cap. 18 pp 134; cap. 20 pp. 154-160; cap. 21 pp. 169-177; cap. 23 pp. 192-195;cap. 24 pp. 199-206. Third Edition, *Saunders*.

Da Silva Ramos F.J., De Oliveira E.M., Park M., Schettino G.P., Azevedo L.C., 2011. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *British Journal of Anaesthesia*; 106(3):394-402.

Dalfino L., Giglio MT., Puntillo F., Marucci M., Brienza N., 2011. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 15:R154

De Backer D., Heenen S., Piagnerelli M., Koch M., Vincent J.L., 2005. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*; 31:517–523.

De Backer D., Taccone F.S., Holsten R., Ibrahimi F., Vincent J.L., 2009. Influence of Respiratory Rate on Stroke Volume Variation in Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesiology*; 110:1092–7.

Diebel L., Wilson R.F., Heins J., Larky H., Warsow K., Wilson S., 1994. End diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *Journal of Trauma*, 37: 950–955.

Ellis R.J., Mangano D.T., Van Dyke D.C., 1979. Relationship of wedge pressure to end-diastolic volume in patients undergoing myocardial revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 78:605–613.

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

Freitas F.G.R., Bafi A.T., Nascente A.P.M., Assuncao, Mazza B., Azevedo L.C.P., Machado F.R., 2012. Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *British Journal of Anaesthesia*; 1-7.

Gan T.J., Soppitt A., Maroof M., El-Moalem H., Robertson K.M., Moretti E., Dwane P., Glass P.S.A., 2002. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* , 97:820-826.

Godje O., Peyerl M., Seebauer T., 1998. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 13:533–539.

Gouvêa G., Gouvêa F.G., 2005. Measurement of systolic pressure variation on a Datex AS/3 monitor. *Anesthesia Analgesia*; 100, 1864.

Gunn S. R., Pinsky M.R., 2001. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Current Opinion in Critical Care*, 7:212–217

Hadian M., Pinsky M.R., 2007. Functional hemodynamic monitoring. *Current Opinion in Critical Care*; 13, 318-323.

Hamilton M., Cecconi M., Rhodes A., 2011. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients *Anesthesia and Analgesia*; 112:1392–402.

Hansen R.M., Viquerat C.E., Matthay M.A., 1986. Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* , 64:764–770.

Hoyt J.D., Leatherman J.W., 1997. Interpretation of the pulmonary artery occlusion pressure in mechanically ventilated patients with large respiratory excursion in intrathoracic pressure. *Intensive Care Medicine*; 23: 1125-31.

Huang C.C., Fu J.Y., Hu H.C., Kao K.C., Chen N.H., Hsieh M.J., Tsai Y.H., 2008. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Critical Care Medicine*; Vol. 36, No. 10.

Jardin F., Farcot J.C., Gueret P., Prost J.F., Ozier Y., Bourdarias J.P., 1983. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*; 68:266–274

Jardin F., Genevray B., Brun-Ney D., Bourdarias J.P., 1985. Influence of lung and chest wall compliances on transmission of airway pressure to the pleural space in critically ill patients. *Chest*; 88, 653-658.

Jones D., Egi M., Baldwin I., Bellomo R., 2004. A pilot study of the effect of altering airway pressure on systolic pulse pressure variation in the systemic and pulmonary arterial circulations. *Critical Care and Resuscitation*; 6:167-174.

Kern J.W., Shoemaker W.C., 2002. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Critical Care Medicine*, 30:1686-1692.

Lakhal K., Ehrmann S., Benzekri-Lefèvre D., Runge I., Legras A., Dequin P.F., Mercier E., Wolff M., Régnier B., Boulain T., 2011. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*; 15:R85.

Lobo S.M.A., Salgado P.F., Castillo V.G., Borim A.A., Polachini C.A., Palchetti J.C., Brienzi S.L.A., de Oliveira G.G., 2000. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Critical Care Medicine*, 28:3396-3404.

Lopes M.R., Oliveira M.A., Pereira V.O., 2007. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Critical Care Medicine* 11, R100.

Lowell J.A., Schifferdecker C., Driscoll D.F., Benotti P.N., Bistrrian B.R., 1990. Postoperative fluid overload: Not a benign problem. *Critical Care Medicine*; 18, 728-733.

Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T., Hirani A., 2009. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*; 37, 2642-2647.

Marik P. E., Monnet X., Teboul J.L., 2011. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of Intensive Care*; 1: 1.

Marik P. E., Lemson J., 2014. Fluid Responsiveness: An Evolution of Our Understanding. *British Journal of Anaesthesia*; 112(4):617-620.

Massumi R.A., Mason D.T., Vera Z., Zelis R., Otero J., Amsterdam E.A., 1973. Reversed Pulsus Paradoxus. *New England Journal of Medicine*; 289:1272-1275.

Michard F., Chemla D., Richard C., Wysocki M., Pinsky M.R., Lecarpentier Y., Teboul J.L., 1999. Clinical Use of Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure to Monitor the Hemodynamic Effects of PEEP. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 159:935–939.

Michard F., Boussat S., Chemla D., Anguel N., Mercat A., Lecarpentier Y., Richard C., Pinsky M.R., Teboul J.L., 2000. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* , 162:134–138.

Michard F., Teboul J.L., 2000. Review: Using heart–lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Critical Care*, 4:282–289.

Michard F., Teboul J.L., 2002. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest*; 121, 2000-2008.

Mythen M.G., Webb A.R., 1995. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Archives of Surgery*, 130:423-429.

Morris R.W., Watterson L.M., Westhorpe R.N., Webb R.K., 2005. Crisis management during anaesthesia: hypotension. *Quality and Safety in Health Care*;14-11.

Muller L., Toumi M., Bousquet P.J., Riu-Poulenc B., Louart G., Candela D., Zoric L., Suehs C., de La Coussaye J.E., Molinari N., 2011. Increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml of colloid over one minute can predict fluid responsiveness: The mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*; 115, 541-547.

Osman D., Ridel C., Ray P., Monnet X., Anguel N., Richard C., Teboul J.L., 2007. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical Care Medicine*; 35:64 – 8.

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

Pinsky M.R., Desmet J.M., Vincent J.L., 1992. Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular function in humans. *American Review of Respiratory Disease* 146:681–687.

Preisman S., Kogan S., Berkenstadt H. and Perel A., 2005. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variations Test and static preload indicators. *British Journal of Anesthesia* 95 (69) : 746-55

Qiao H., Zhang J., Liang W.M., 2010. Validity of pulse pressure and systolic blood pressure variation data obtained from a Datex Ohmeda S/5 monitor for predicting fluid responsiveness during surgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*; 22, 316-322.

Reuter D.A., Felbinger T.W., Schmidt C., Kilger E., Goedje O., Lamm P., Goetz A.E., 2002. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*. 28:392

Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., & Tomlanovich M., 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of medicine*;345:1368-77.

Rooke G. A., Schwid Howard A., Shapira Y., 1995. The Effect of Graded Hemorrhage and Intravascular Volume Replacement on Systolic Pressure Variation in Humans During Mechanical and Spontaneous Ventilation. *Anesthesia and Analgesia*, 80:925-32.

Sakka S.G., Klein M., Reinhart K., Meier-Hellmann A., 2002. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* ;122:2080–6.

Scheeren T.W.L., Wiesenack C., Gerlach H., Marx G., 2013. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*; 27: 225-33.

Sinclair S., James S., Singer M., 1997. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: a randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 315:909-912.

Sherwood L., Klandorf H., Yancey P., 2006. Fisiologia degli animali: dai geni agli organismi. Cap. 9, p. 405. Zanichelli.

Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B., Waxman K., Lee T.S., 1988. Prospective of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*; 94:1176-1186.

Smith F.J., Geysler M., Schreuder I., Becker P.J., 2012. The effect of positive end-expiratory pressure on pulse pressure variation. *South African Journal Anaesthesia Analgesia*; 333,18-6.

Stephenson R.B., 2005. *Manuale di fisiologia veterinaria*. Roma, Antonio Delfino editore.

Szold A., Pizov R., Segal E., Perel A., 1989. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Medicine*; 15: 368-371.

Tavernier B., Makhotine O., Lebuffe G., Dupont J.; Scherpereel P., 1998. Systolic Pressure Variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*, 89:6, 1313–1321 Clinical Investigations.

Wagner J.G., & Leatherman J.W., 1998. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*; 113: 1048-54.

Wakeling H.G., McFall M.R., Jenkins C.S., Woods W.G.A., Miles W.F.A., Barclay G.R., Fleming S.C., 2005. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British Journal of Anaesthesia*; 95:634-642.

Wiklund C., Morel D. R., Orbring-Wiklund H., Romand, J.A., Piriou V., Teboul J.L., Bendjelid K., 2010. Influence of tidal volume on pulse pressure variations in hypovolemic ventilated pigs with acute respiratory distress-like syndrome. *Anesthesiology*; 113: 630-638

Yang S.Y., Shim J.K., Song Y., Seo S.J., Kwak Y.L., 2013. Validation of pulse pressure variation and corrected flow time as predictors of fluid responsiveness in patients in prone position. *British Journal of Anaesthesia*; 110, 713-720.

Zengin S., Al B., Genc S., Yildirim C., Ercan S., Dogan M., Altunbas G., 2013. Role of inferior vena cava and right ventricular diameter in assessment of volume status: a comparative study. Ultrasound and hypovolemia. *American Journal of Emergency Medicine*; 31: 763–7.

RINGRAZIAMENTI

La mia gratitudine spetta in primis al Professor Paolo Franci che con disponibilità e grande pazienza mi ha accompagnata in questi mesi consentendomi di svolgere un lavoro di cui sono orgogliosa. Grazie Prof!

Desidero ringraziare la mia famiglia, per avermi supportato in questi anni di studio e per avermi trasmesso i valori che mi hanno permesso di arrivare a questo traguardo. Un pensiero particolare va lassù alla nonna Pina, che mi ha insegnato ad amare lo studio, ad essere una persona curiosa e a non dare mai un limite alla voglia di conoscere e capire. Spero che questa dote mi accompagni per il resto della vita.

I miei genitori, che con il loro esempio mi hanno insegnato l'importanza dell'impegno e della dedizione per poter raggiungere grandi risultati, umani e professionali.

Mia sorella, per la stima e l'affetto che sempre mi riserva e mia nipote Olivia che ha rallegrato (e piacevolmente vanificato!) tante mattinate di studio.

Mia zia Flavia, per il supporto tecnico e morale che mi ha donato ogni volta ne avessi bisogno.

Edoardo, per l'infinita pazienza, il sostegno costante e gli innumerevoli pomeriggi passati ad interrogarmi..questo traguardo è un po' anche suo.

I miei compagni di avventura Elisa, Pietro, Ale, Laura, Fede e tanti altri..è stato bello condividere questi anni con voi, avete reso ogni sconfitta più sopportabile e ogni successo più bello da festeggiare.

E infine desidero ringraziare Matilde e Ludovica, amiche di sempre e per sempre, che mi sono state vicine in questo momento importante come tante altre volte in questi lunghi anni di amicizia. Spero di condividere con voi ogni altro traguardo della vita.

