



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

Corso di laurea magistrale a ciclo unico in
MEDICINA VETERINARIA

VARIAZIONI DELLA VELOCITÀ DI PICCO AORTICO E DEL
DIAMETRO DELLA VENA CAVA CAUDALE, IN SEGUITO A
VENTILAZIONE MECCANICA, COME PREDITTORI DELLA
RISPOSTA AI FLUIDI IN CANI ANESTETIZZATI

Relatore: Prof. Paolo Franci
Correlatore: Dott. Massimo Bucci

Laureanda: Elena Bonfante
Matricola n. 611424 /MV

ANNO ACCADEMICO 2016/2017

INDICE

| | |
|--|-----------|
| ELENCO DELLE FIGURE E DELLE TABELLE | 4 |
| ABBREVIAZIONI E SIMBOLI | 5 |
| ABSTRACT | 8 |
| RIASSUNTO..... | 10 |
| | |
| INTRODUZIONE | 12 |
| | |
| CAPITOLO 1: Fisiologia cardiovascolare | 14 |
| 1.1 La circolazione sanguigna e il ciclo cardiaco..... | 14 |
| 1.2 Regolazione dell'attività cardiaca: Concetti di Gittata Cardiaca, Precarico e Postcarico..... | 18 |
| 1.3 La Legge di Frank-Starling..... | 23 |
| | |
| CAPITOLO 2: Volemia e Fluidoterapia..... | 26 |
| 2.1 La perfusione tissutale: Concetti di Volemia, Delivery O ₂ e VO ₂ | 26 |
| 2.2 Fluidoterapia perioperatoria e ottimizzazione della volemia..... | 34 |
| 2.3 Guida alla fluidoterapia: parametri statici | 39 |
| 2.4 Interazione clinica tra cuore e polmoni nella ventilazione meccanica ed indici influenzati da essa | 43 |
| 2.5 Guida alla fluidoterapia: parametri dinamici..... | 45 |

| | |
|---|-----------|
| PARTE SPERIMENTALE | 51 |
| 3. Introduzione | 53 |
| 4. Materiali e Metodi | 56 |
| 4.1 Preparazione del paziente e misurazioni | 56 |
| 4.2 Analisi statistica | 63 |
| 5. Risultati | 64 |
| 6. Discussione | 67 |
| 7. Conclusioni | 72 |
| | |
| BIBLIOGRAFIA | 75 |

ELENCO DELLE FIGURE E DELLE TABELLE

- Figura 1.1 Rappresentazione del ciclo cardiaco
- Figura 1.2 Regolazione simpatica dell'attività cardiaca
- Figura 1.3 Regolazione intrinseca della gittata cardiaca
- Figura 2.1 Relazione tra la somministrazione perioperatoria di fluidi e la morbilità post-operatoria
- Figura 2.2 Effetti dell'ematocrito sull'emodinamica e il trasporto di ossigeno
- Figura 2.3 Rappresentazione grafica della saturazione venosa (tissutale) e arteriosa (polmonare) dell' O₂
- Figura 2.4 Rappresentazione grafica della variazione di VO₂ e SvO₂ in relazione ai cambiamenti di DO₂ e EO₂
- Figura 4.1 Determinazione di SAPmax e SAPmin sul tracciato della pressione arteriosa del monitor Datex-Ohmeda AS/5
- Figura 4.2 Tracciato Doppler della velocità del flusso arterioso aortico (Vpeak) prima di somministrare al soggetto il bolo di fluidi
- Figura 4.3 Tracciato Doppler dell'integrale velocità/tempo (VTI)
- Figura 4.4 Immagine ecografica del fegato a livello della porta hepatis con approccio trasverso intercostale, misurazione di CVCmin e CVCmax
- Tabella 1 Caratteristiche basali dei cani inclusi nello studio
- Tabella 2 Parametri emodinamici nel gruppo R e nel gruppo NR, prima e dopo l'espansione volumetrica
- Figura 5.1 Box-plot rappresentativi della frequenza cardiaca (HR) e della pressione arteriosa media (MAP) prima della VE
- Figura 5.2 Box-plot comparativi dei valori percentuali di ΔV_{peak} riscontrati nel gruppo responders e non responders prima di VE
- Figura 5.3 Box-plot comparativi dei valori percentuali di CVCDI riscontrati nel gruppo responders e non responders prima di VE

ABBREVIAZIONI E SIMBOLI

| | |
|------------------|--|
| CaO ₂ | Contenuto Arterioso di Ossigeno |
| CMV | Ventilazione Meccanica Controllata |
| CO | Cardiac Output |
| CVC | Caudal Vena Cava |
| CVCDI | Caudal Vena Cava Distensibility Index |
| CvO ₂ | Contenuto Venoso di Ossigeno |
| CVP | Central Venous Pressure |
| DAP | Diastolic Arterial Pressure |
| DO ₂ | Delivery O ₂ |
| ECF | Extracellular Fluid Compartment |
| EDV | End Diastolic Volume |
| EF | Frazione di Eiezione |
| EO ₂ | Estrazione d'Ossigeno |
| GDT | Goal Directed Therapy |
| Hb | Emoglobina |
| HCT | Ematocrito |
| HR | Heart Rate |
| ICF | Intracellular Fluid Compartment |
| LVEDA | Left Ventricular End Diastolic Area |
| LVEDV | Left Ventricular End Diastolic Volume |
| LVOT | Left Ventricular Outflow Tract |
| MAP | Mean Arterial Pressure |
| MODS | Multiple Organ Dysfunction Syndrome |
| MOF | Multi Organ Failure |
| P | Pressione |
| PA | Pressione Arteriosa |
| PaO ₂ | Pressione Parziale Arteriosa di Ossigeno |
| PCV | Packed Cell Volume |

PCWP Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PEEP Pressione Positiva di Fine Espirazione
PONV Post-Operative Nausea and Vomiting
PPao Pressione di Incuneamento Polmonare
Ppl Pressione Pleurica
PPV Pulse Pressure Variation
PV Plasmatic Volume
SAP Pressione Sistolica Arteriosa
SaO₂ Oxygen Saturation
ScvO₂ Saturazione Venosa Mista
SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPV Systolic Pressure Variation
SRAA Sistema Renina Angiotensina Aldosterone
SV Stroke Volume
SvO₂ Saturazione Venosa di Ossigeno
SVR Systemic Vascular Resistance
TPLO Tibial Plateau Levelling Osteotomy
TTE Transthoracic Echocardiography
VCS Vena Cava Superiore
VE Volume Expansion
VO₂ Oxygen Consumption
VP Venous Pressure
Vpeak Velocità di Flusso Aortico
VT Volume Tidalico
VTI Velocity Time Integral
Z_i Impedenza vascolare arteriosa

ABSTRACT

The administration of IV fluid to avoid dehydration, maintain an effective circulating volume, and prevent inadequate tissue perfusion is a core element of the perioperative practice of anesthesia. Appropriate early fluid resuscitation improves patient's survival, but excessive fluid load increases mortality. Numerous hemodynamic variables have been proposed as predictors of fluid responsiveness, static variables are based on a single observation in time but studies demonstrated that these variables have no predictive value in fluid responsiveness. Dynamic variables reflect the variation in preload induced by mechanical ventilation and have excellent predictive value. Dynamic preload indices, such as systolic pressure variation (SPV), aortic flow peak velocity variation (ΔV_{peak}) and distensibility index of the caudal vena cava (CVCDI), are reliable indices for predicting fluid responsiveness in humans. This study aimed to investigate the ability of these indices to predict fluid response in healthy dogs undergoing general anaesthesia and mechanical ventilation. The study included 24 dogs. ΔV_{peak} , CVCDI, and SPV were calculated before a volume expansion (5 mL/kg bolus of lactated Ringer's solution). The aortic velocity time integral (VTI) was measured before and after the volume expansion as surrogate of stroke volume. Dogs were considered responders (group R, n = 9) when the VTI increase was $\geq 15\%$ and non-responders (group NR, n = 15) when the increase was $< 15\%$. ΔV_{peak} , CVCDI and SPV before volume expansion were higher in group R than in group NR (P = 0.0009, P = 0.0003, and P = 0.0271, respectively). Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted for the three indices. The areas under the ROC curves for SPV, ΔV_{peak} , and CVCDI were 0.91 (CI 0.73–0.99; P = 0.0001), 0.95 (CI 0.77–1; P = 0.0001), and 0.78 (CI 0.56–0.92; P = 0.015), respectively. The best cut-offs were 6.7% for SPV (sensitivity, 77.78%; specificity, 93.33%), 9.4% for ΔV_{peak} (sensitivity, 88.89%; specificity, 100%), and 24% for CVCDI (sensitivity, 77.78%; specificity, 73.33). In conclusion, ΔV_{peak} , CVCDI, and SPV are reliable predictors of fluid responsiveness in dogs undergoing general anaesthesia and mechanical ventilation.

RIASSUNTO

La somministrazione intravenosa di fluidi per evitare la disidratazione, mantenere un volume circolante efficace e prevenire l'inadeguata perfusione tissutale è elemento fondamentale ed imprescindibile dell'anestesia perioperatoria. Un'adeguata fluidoterapia migliora la sopravvivenza del paziente, ma un'eccessiva somministrazione di fluidi aumenta la mortalità. Numerose variabili emodinamiche sono state proposte come predittori di fluid responsiveness, le variabili statiche si basano su una singola osservazione nel tempo ma si sono dimostrate non essere efficaci nel predire la risposta alla somministrazione di fluidi. Le variabili dinamiche riflettono la variazione del precarico indotto dalla ventilazione meccanica e hanno un eccellente valore predittivo. Gli indici dinamici di precarico, quali la variazione di pressione sistolica (SPV), la variazione della velocità di picco del flusso aortico (ΔV_{peak}) e l'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI), sono indici attendibili per prevedere la reattività ai fluidi negli esseri umani. Questo studio ha lo scopo di indagare la capacità di questi indici di prevedere la risposta ai fluidi nei cani sani sottoposti ad anestesia generale e ventilati meccanicamente. Lo studio ha incluso 24 cani. ΔV_{peak} , CVCDI e SPV sono stati calcolati prima di effettuare un'espansione volemica con 5 mL / kg di soluzione Ringer di lattato. L'integrale velocità-tempo aortico (VTI) è stato misurato prima e dopo l'espansione volemica come surrogato della gittata sistolica. I cani sono stati considerati responders (gruppo R, n = 9) quando l'aumento di VTI era $\geq 15\%$ e non responders (gruppo NR, n = 15) quando l'aumento era $< 15\%$. ΔV_{peak} , CVCDI e SPV prima dell'espansione volemica erano più alte nel gruppo R rispetto al gruppo NR (P = 0.0009, P = 0.0003 e P = 0.0271 rispettivamente). Le curve (ROC) Receiver Operating Characteristic sono state tracciate per i tre indici. Le aree sotto le curve ROC per SPV, ΔV_{peak} e CVCDI erano rispettivamente 0,91 (CI 0,73-0,99, P = 0,0001), 0,95 (CI 0,77-1; P = 0,0001) e 0,78 (CI 0,56-0,92; P = 0,015). I miglior valori di cut-off sono stati 6,7% per la SPV (sensibilità, 77,78%, specificità 93,33%), 9,4% per ΔV_{peak} (sensibilità, 88,89%, specificità, 100%) e 24% per CVCDI (sensibilità, 77,78%, 73,33%).

In conclusione, ΔV_{peak} , CVCDI e SPV sono predittori affidabili della reattività ai fluidi in cani sottoposti ad anestesia generale e ventilazione meccanica.

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1: Fisiologia cardiovascolare

1.1 La circolazione sanguigna e il ciclo cardiaco

L'apparato cardiocircolatorio è costituito da un organo cavo che funziona come pompa, il cuore, e da una serie di vasi di calibro diverso (arterie, vene e capillari) all'interno dei quali circola il sangue. La funzione principale di quest'apparato è di portare in ogni distretto dell'organismo, agli organi, ai tessuti e alle singole cellule, le sostanze necessarie a produrre energia per le funzioni vitali e di allontanare dalle cellule stesse i prodotti catabolici. L'apparato circolatorio degli animali superiori è un "apparato doppio", a livello capillare è infatti presente un sistema che si basa sulla diffusione di molecole che percorrono pochi μm di distanza; e a livello di arterie e vene è presente un sistema basato sul fenomeno della convezione (trasporto causato da una differenza di pressione) che riguarda molecole che sono trasportate per lunghi tratti mm, cm, m. In tal modo l'apparato circolatorio porta le molecole necessarie alle cellule entro un raggio di 100 μm da esse. Se questo meccanismo venisse meno, il tessuto interessato andrebbe incontro ad ischemia, ossia alla totale o parziale assenza di afflusso di sangue, che potrebbe esitare in infarto o necrosi, ovvero morte cellulare.

Il cuore è un organo cavo formato da quattro camere: atrio dx, atrio sx, ventricolo dx e ventricolo sx. Il flusso sanguigno è reso unidirezionale grazie alla presenza di valvole atrioventricolari: mitrale o bicuspide a sinistra, tricuspide a destra; e valvole semilunari che si trovano tra i ventricoli e le grosse arterie che si dipartono da essi. L'apertura e la chiusura delle valvole sono interamente legate alle variazioni pressorie intracardiache.

L'apparato circolatorio è un sistema chiuso suddiviso in due circolazioni poste in serie: la *circolazione polmonare* e la *circolazione sistemica*, ciascuna inizia e termina a livello delle camere cardiache e il sangue le attraversa entrambe in sequenza. La prima inizia dal ventricolo destro che pompa, attraverso l'arteria polmonare, il sangue non ossigenato fino al distretto capillare polmonare. Qui il sangue viene ossigenato per poi essere trasportato, tramite le vene polmonari, all'atrio sinistro. La seconda inizia dal ventricolo sinistro che pompa il sangue ossigenato, tramite l'arteria aorta, ai distretti

capillari di tutto il corpo posti in parallelo tra loro. I capillari, interposti tra le arterie e le vene di piccolo calibro, sono vasi di scambio che grazie alla struttura della loro parete permettono il passaggio delle sostanze tra sangue e tessuti circostanti. Il sangue refluo non ossigenato viene poi trasportato tramite le vene cave (craniale e caudale) all'atrio destro del cuore. Circolo polmonare e circolo sistemico, sebbene siano in comunicazione, hanno delle condizioni di funzionamento totalmente differenti, messe in evidenza dalla diversità tra le pareti dei ventricoli destro e sinistro.

Come abbiamo detto, il circolo sistemico è formato da una serie di circoli posti in parallelo. Solitamente il sangue arterioso ossigenato attraversa un singolo letto capillare per poi immettersi nel sistema venoso, esistono però delle eccezioni:

- *Sistema Portale Ipotalamo-Ipofisario* dove gli assoni dei neuroni neurosecernenti dei nuclei ipotalamici terminano a livello di un sistema di capillari formato dalle arterie del peduncolo ipofisario e qui scaricano i propri fattori ormonali. Dalle venule del peduncolo, il sangue s'immette nelle venule dell'adenoipofisi che si risolvono in sinusoidi. Da qui il sangue raggiunge le vene dei seni cavernosi.

- *Sistema Portale Epatico* dove il sangue proveniente dagli organi splancnici confluisce nella vena porta epatica che, una volta attraversato l'ilo del fegato, si divide in un letto capillare per distribuire il sangue agli epatociti. Da qui, i secondi capillari si riuniscono nelle vene sovraepatiche e si gettano nella vena cava inferiore, diretta all'atrio destro del cuore.

- *Sistema Portale Renale* dove per mantenere l'equilibrio idroelettrolitico le arteriole formano due capillarizzazioni (una a livello glomerulare e una a livello tubulare) che confluiscono poi nel sistema venoso fino ad arrivare alla vena renale.

- *Sistema Portale Surrenale* dove le arteriole surrenali brevi si capillarizzano una prima volta a livello corticale, in particolare al confine tra zona glomerulare e fascicolata, dando origine poi a venule che scendono nella midollare e si capillarizzano una seconda volta.

- *Circolazione Fetale e Placentare* in un utero gravido

- *Circolazione Coronarica*

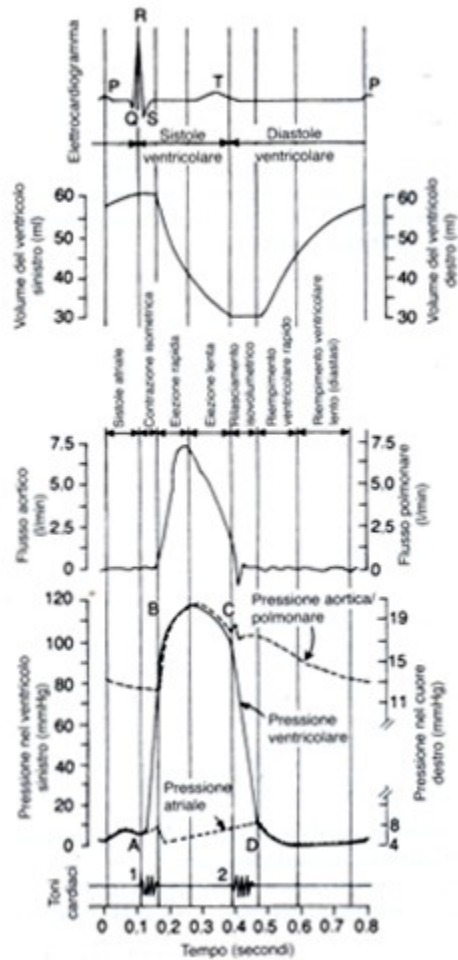


Fig. 1.1: Rappresentazione del ciclo cardiaco. Tratto da "Cuore come pompa", R.B. Stephenson, 2005.

L'attività ciclica e contrattile del cuore garantisce l'afflusso di sangue a tutti i distretti dell'organismo. L'inizio del ciclo cardiaco corrisponde alla *diastole ventricolare* che è la fase in cui i ventricoli si stanno riempiendo. Le valvole atrioventricolari sono pervie, il sangue venoso, attraverso le vene cave o le vene polmonari, affluisce rispettivamente nell'atrio destro e nell'atrio sinistro e casca nei rispettivi ventricoli. Il nodo del seno atriale invia un impulso nervoso e fa contrarre gli atri (*sistole atriale*) forzando una piccola quantità di sangue addizionale nei ventricoli, questa quantità di sangue non è fondamentale in una situazione di riposo, ma lo diventa sotto sforzo.

A questo punto i lembi valvolari della valvola mitrale e tricuspide si chiudono e i ventricoli iniziano a contrarsi. Le valvole semilunari sono mantenute chiuse da una colonna di sangue che esercita pressione su di esse, infatti, nelle arterie è presente in questo momento una P pari a 80 mmHg a sinistra e una P inferiore a 20 mmHg a

destra, mentre a livello ventricolare la P è pari a 0 mmHg. La P ventricolare, a causa della contrazione isovolumetrica, aumenta fino a che non arriva ad eguagliare e poi superare la P arteriosa, a questo punto le valvole semilunari si aprono e inizia la fase di eiezione. La contrazione ventricolare porta ad una P pari a 120 mmHg a livello di ventricolo sinistro e pari a 20 mmHg a livello di ventricolo destro, che permettono di immettere nelle arterie una quantità significativa di sangue (*gittata cardiaca*). In seguito il volume e la pressione a livello ventricolare diminuiscono drasticamente fino a diventare inferiori rispetto alla pressione aortica, che cala invece in modo graduale. Il cuore esaurisce la sua spinta ma le pressioni ventricolari sono ancora maggiori delle pressioni atriali o venose (che sono equivalenti perché tra atri e vene non ci sono soluzioni di continuità). In questa fase tutte le valvole cardiache sono quindi chiuse e i ventricoli vanno incontro ad un rilasciamento isovolumetrico. Quando la P ventricolare diventa inferiore rispetto alla P atriale, le valve atrioventricolari si aprono e il ciclo cardiaco ricomincia.

1.2 Regolazione dell'attività cardiaca: Concetti di Gittata Cardiaca, Precarico e Postcarico

La portata cardiaca o *Cardiac Output* (CO), misurata in L/min, è il volume di sangue immesso dal ventricolo nel circolo in un minuto. Di norma, la portata cardiaca è la stessa per entrambi i ventricoli e ha come fine quello di massimizzare il trasporto di ossigeno ai tessuti per evitare l'ipossia e l'ischemia.

$$CO = \text{Heart Rate} \times \text{Stroke Volume}$$

La portata cardiaca è data dal prodotto della gittata sistolica (*Stroke Volume* o SV) per la frequenza cardiaca (*Heart Rate* o HR). La frequenza cardiaca esprime il numero di battiti cardiaci in un minuto e si misura in bpm. La gittata sistolica è il volume di sangue pompato da un ventricolo nel corso di una singola contrazione, si misura in millilitri per battito cardiaco e corrisponde alla seguente equazione:

$$SV = \text{volume ventricolare telediastolico} - \text{volume ventricolare telesistolico}$$

Il volume ventricolare telediastolico è il volume di riempimento, ovvero il volume massimo raggiunto al termine della diastole. Il volume ventricolare telesistolico è invece il volume di sangue che rimane nel cuore al termine della sistole e in un cane sano deve essere inferiore a 30 mL/m² di superficie corporea. A riposo, infatti, il 40% del volume telediastolico rimane nel ventricolo sinistro dopo la sistole. La percentuale di volume telediastolico (EDV) che viene eiettata ad ogni ciclo cardiaco viene detta *frazione di eiezione* (EF) e corrisponde al rapporto tra la gittata sistolica e il volume di fine diastole:

$$EF \% = (SV / EDV) \times 100$$

Normalmente la frazione di eiezione è pari al 50-65% del volume telediastolico.

Tradizionalmente si pensava che la gittata sistolica fosse determinata da una proprietà intrinseca, la contrattilità cardiaca, e da due fattori vascolari ovvero il precarico e il postcarico (Suga et al., 1985). Il miglioramento e lo sviluppo di metodi descrittivi per la valutazione della funzionalità cardiaca, tuttavia, hanno permesso di evidenziare anche gli effetti del lusitropismo cardiaco (velocità di rilasciamento) su di essa (Little e Downes, 1990). La forza di contrazione ventricolare è comunque il fattore che influenza maggiormente la gittata sistolica grazie alla riduzione del volume telediastolico.

Come si può vedere dalla formula riportata precedentemente, un altro fattore a cui è strettamente legata la portata cardiaca è la frequenza cardiaca. Quando la frequenza aumenta, anche la portata cardiaca viene incrementata, ma a significativi aumenti della frequenza cardiaca non corrispondono ulteriori aumenti della portata. Ciò accade perché, aumentando la frequenza di contrazione cardiaca, diminuisce il tempo a disposizione per il riempimento ventricolare e ne consegue quindi una diminuzione del volume telediastolico. Per preservare questo volume, entra in azione la stimolazione simpatica che grazie all'attivazione dei recettori β -adrenergici dei miocardiociti ventricolari, induce un aumento del rilascio di ione Ca^{2+} e determina una diminuzione sia del tempo ventricolare diastolico che sistolico, preservando il riempimento della camera cardiaca (Figura 1.2).

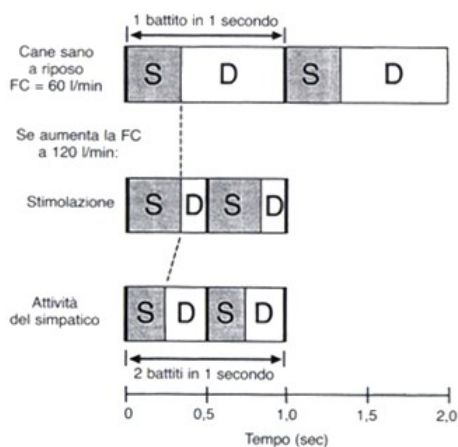


Fig. 1.2: In un cane sano a riposo, con frequenza cardiaca pari a 60 bpm, la sistole dura un terzo e la diastole due terzi del battito cardiaco. Quando la frequenza viene fatta aumentare a 120 bpm, grazie alla stimolazione con pacemaker, la durata della diastole si riduce notevolmente mentre la sistole rimane invariata. Quando l'aumento di frequenza cardiaca viene ottenuto per un'attivazione del sistema simpatico, si ottiene una diminuzione sia della durata diastolica che sistolica e in questo modo viene evitata l'eccessiva riduzione del tempo diastolico. Tratto da "Cuore come pompa", R.B. Stephenson, 2005.

Il controllo estrinseco dell'attività cardiaca dunque lavora non solo per aumentare la forza di contrazione, condizione necessaria ma non sufficiente, ma anche per far sì che il ciclo cardiaco subisca una riduzione tale da garantire comunque il riempimento. La portata dipende dalla frequenza, aumentando la frequenza cardiaca aumenta anche il consumo di ossigeno a livello miocardico che in pazienti con miocardio patologico potrebbe portare ad ischemia e comparsa di aritmie (anche se nel cane l'ischemia miocardica è un evento molto raro).

La CO è dunque influenzata da una serie di fattori quali: Il rapporto simpatico/parasimpatico (nel soggetto acuto è presente tipicamente un ipertono simpatico perché al fine di garantire la perfusione tissutale vengono attivati tutti i meccanismi compensatori); il *Precarico Cardiaco* cioè la tensione esercitata sulla parete miocardica dal sangue che si trova nel ventricolo e che lo fa dilatare (in caso di ipovolemia il precarico sarà diminuito e ciò può essere un problema); il *Postcarico Cardiaco* ovvero la resistenza alla contrazione ventricolare dovuta al tono vasale; la contrattilità, fattori ormonali e chimici (PO₂, PCO₂, pH, NO ecc). Il precarico, il postcarico e la contrattilità sono i tre elementi maggiormente coinvolti nella determinazione della portata cardiaca.

Il termine *postcarico* è utilizzato nella letteratura della cardiologia clinica per descrivere la forza che si oppone all'eiezione ventricolare (Berne et Levy, 1990). Il postcarico è inversamente correlato alla CO e direttamente correlato al consumo di ossigeno da parte del miocardio (Opie, 1991). Il postcarico è descritto come la tensione o stress che si sviluppa a livello della parete ventricolare sinistra durante la sistole. Questa tensione è descritta dalla Legge di Laplace:

$$\text{Tensione (T)} = \text{Pressione (P)} \times \text{Raggio (r)} / (2 \times \text{Spessore Parietale (h)})$$

Il ventricolo, per produrre al suo interno una certa pressione (Pv) deve produrre una tensione parietale (T) il cui valore dipende dallo spessore della parete e dal raggio della camera ventricolare. A parità di pressione, la tensione che il ventricolo deve sviluppare cresce all'aumentare del raggio (un cuore dilatato è svantaggiato) e diminuisce

all'aumentare dello spessore (un cuore ipertrofico è avvantaggiato meccanicamente ma presenta un difficile riempimento della camera). Possiamo definire il *Lavoro Cardiac* come il volume di sangue eiettato moltiplicato per la pressione esercitata dal cuore e tanto minore è la forza (pressione) necessaria per creare uno spostamento (volume), tanto più efficiente è la funzionalità cardiaca.

Un metodo più accurato sebbene tecnicamente più complicato per stimare il postcarico è l'impedenza d'ingresso arteriosa (Z_i) (Nichols et al., 1987) che per essere determinata, prevede l'istantanea e simultanea misurazione della pressione a livello di radice aortica e del flusso aortico (Nichols et al., 1990). L'impedenza vascolare è l'espressione della risposta del sistema arterioso al flusso sanguigno pulsatile, viene rappresentata dalla resistenza vascolare sistemica (SVR) che può essere calcolata tramite un adattamento dell'equivalente meccanico alla Legge di Ohm:

$$(SVR) = 80 \times \frac{(\text{mean arterial pressure (MAP)} - \text{venous pressure (VP)})}{\text{cardiac output (CO)}}$$

80 è un fattore di conversione utilizzato per esprimere SVR in $\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, avendo la CO in L/min e la pressione in mmHg. Sebbene questa sia una semplificazione della determinazione della reale impedenza vascolare, la misurazione della SVR viene utilizzata clinicamente come una misura del postcarico perchè è tecnicamente semplice da ottenere e intuitivamente facile da comprendere.

La regolazione dell'attività cardiaca è basata sulla modulazione della cardiac output in base al fabbisogno di O_2 . La CO può aumentare fino a 6 volte nei cani e fino a 8 volte nei cavalli da corsa. A riposo il rapporto tra CO e consumo di O_2 è di circa 20:1 ma in caso di soggetto anemico, il rapporto aumenta per sopperire alla diminuzione di O_2 trasportato. In condizioni normali, cioè quando non c'è necessità di produrre un extra-sforzo, a livello dei sarcomeri delle fibre muscolari non tutti i cross-bridges actina-miosina sono attivati, alcuni ponti sono mascherati. Il muscolo può potenziare la sua forza di contrazione attraverso una via di regolazione estrinseca e una via intrinseca.

La prima è caratterizzata dall'aumento del Ca^{2+} intracellulare e per ottenere ciò interviene il sistema nervoso simpatico per mezzo del neurotrasmettitore noradrenalina o dell'ormone adrenalina, prodotto principalmente dalla midollare delle ghiandole surrenali. Le catecolamine (adrenalina e noradrenalina) inducono l'aumento di Ca^{2+} a livello di reticolo sarcoplasmatico esercitando un effetto inotropo positivo. Con l'attivazione del sistema simpatico dunque, a parità di riempimento, si ottiene una forza di contrazione maggiore, questo fenomeno prende il nome di *contrattilità*. L'innervazione parasimpatica portata dai nervi vaghi che sono diretti al sistema nodale, invece, per mezzo dell'acetilcolina esercita un effetto principalmente sulla velocità di contrazione (inducendo bradicardia) piuttosto che sulla forza di contrazione.

Il controllo intrinseco dell'attività cardiaca è indipendente dall'attività del sistema nervoso. Esiste una lunghezza ideale delle fibre muscolari cardiache o scheletriche, tale per cui si ha una maggior probabilità di avere la sovrapposizione tra i filamenti di actina e le teste di miosina a livello di sarcomero. Questa perfetta sovrapposizione garantisce una maggior forza di contrazione poichè, quando le fibre sono stirate, a parità di quantità di Ca^{2+} che entra nelle cellule, si ottiene una risposta contrattile nettamente superiore. Maggiore è il livello di riempimento ventricolare o EDV (end diastolic volume) o *precarico*, maggiore sarà il volume raggiunto dalla camera cardiaca e quindi il livello di distensione delle fibre miocardiche. A causa della difficoltà nel determinare clinicamente e con accuratezza il volume di riempimento ventricolare, sono la pressione ventricolare telediastolica, la pressione capillare polmonare, il diametro ventricolare (determinato ecocardiograficamente) e la pressione atriale media ad essere utilizzate come misura del precarico (Brutsaert et al., 1985). Sostituendo un volume con una pressione tuttavia, ci sono molte situazioni (rigidità cardiaca, cuore scompensato o insufficiente) in cui la pressione non rappresenta in modo accurato i cambiamenti di volume ventricolare e quindi non può essere considerata un indice strettamente rappresentativo del precarico.

1.3 La Legge di Frank-Starling

Il precarico viene messo in relazione con la gittata cardiaca dalla Legge di Frank-Starling ma l'influenza del volume telediastolico sull'ampiezza della contrazione e sulla cardiac output, fu scoperta da giovani scienziati del Carl Ludwig's Physiological Institute 30 anni prima di Otto Frank e 50 anni prima di Ernest H. Starling, grazie ad esperimenti effettuati su rane (Zimmer & Heinz-Gerd, 2002). Fu poi Ernest Henry Starling che nel 1918 enunciò la "Legge di Starling" in seguito ad esperimenti effettuati su cuori isolati di cani. Questa legge afferma che la forza di contrazione ventricolare sviluppata dalle fibre cardiache dipende dalla lunghezza iniziale delle fibre e quindi dall'EDV o precarico e ciò è valido fino ad una massima capienza volumetrica. La lunghezza ottimale del sarcomero per ottenere la miglior interazione tra actina e miosina è 2.2 microns. Si pensava che lunghezze minori o maggiori di questa, diminuissero la forza di contrazione cardiaca diminuendo il numero di teste di miosina disponibili per l'interazione con i filamenti di actina (Katz, 1977) ma è improbabile che questa affermazione sia corretta perchè i sarcomeri, quando sono in tensione, raramente cambiano in lunghezza o comunque lo fanno in minima parte perfino nei casi di insufficienza cardiaca in cui il cuore è dilatato (Opie, 1991). La spiegazione più accettata e probabile per la Legge di Starling del cuore, è che l'aumento di tensione a livello di sarcomero aumenti l'affinità della troponina C per il Ca^{2+} , portando ad un aumento dell'attivazione dei miofilamenti e ad un accorciamento del sarcomero senza aumentare la lunghezza del sarcomero o il livello di Ca^{2+} intracellulare (Paul et al., 1993). La legge di Starling rappresenta il principale meccanismo attraverso il quale il cuore si adatta alle variazioni di precarico (W.B. Saunders, 1986). La relazione tra precarico e SV può essere rappresentata graficamente da una curva (Figura 1.3).

Il volume telediastolico, che a sua volta dipende dal ritorno venoso, influenza quindi in maniera determinante la gittata sistolica. L'aumento dell'EDV si ottiene aumentando il ritorno venoso del sangue al cuore. Il ventricolo sinistro deve affrontare la circolazione sistemica con i circoli in parallelo in essa presenti e questi circoli sono regolati in maniera indipendente l'uno dall'altro dalle arteriole.

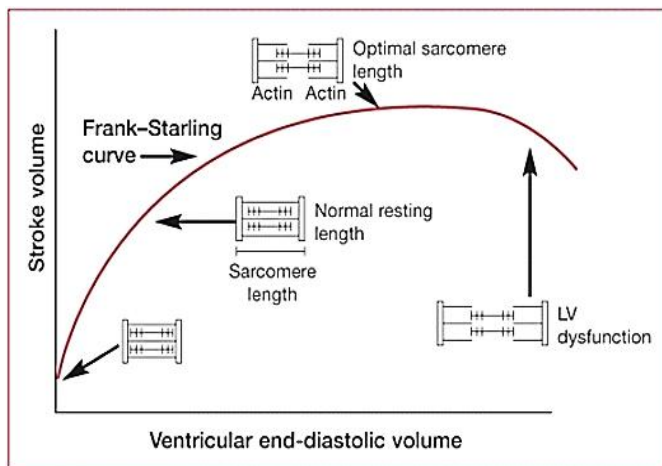


Fig. 1.3: Regolazione intrinseca della gittata cardiaca. Ad un aumento del volume telediastolico corrisponde un aumento di stroke volume fino al raggiungimento di una fase di plateau. Quando le fibre sono stirate, a parità di quantità di Ca^{2+} che entra nelle cellule, si ottiene una risposta contrattile nettamente superiore. Tratto da Appunti di lezione del Prof. Paolo Franci.

Quando diminuisce il diametro dei vasi, infatti, aumentano le resistenze e per questo la forza di contrazione esercitata dal cuore deve aumentare. Nel corso di attività fisica, la richiesta di ossigeno aumenta fino a 20 volte, determinando aumenti del flusso ematico sino a quasi 25 volte in certi distretti muscolari. Il cuore deve quindi aumentare la forza di contrazione e per fare ciò (considerando soltanto il meccanismo di controllo intrinseco) c'è bisogno di aumentare il ritorno venoso agli atri cardiaci. Le vene di grosso e medio calibro possiedono una tonaca muscolare ben sviluppata e sono ben innervate dal sistema nervoso simpatico. L'attivazione del simpatico e la conseguente contrazione della tonaca muscolare vasale, fa sì che ci sia una riduzione del carico venoso che porta ad un aumento del carico cardiaco atriale.

Il meccanismo di Frank-Starling è di fondamentale importanza nel bilanciamento della portata cardiaca tra ventricolo destro e sinistro. I due ventricoli, ad ogni ciclo cardiaco, devono eiettare la stessa quantità di sangue. Se l'output del ventricolo destro diventasse maggiore di quello del ventricolo sinistro, progressivamente si assisterebbe ad un aumento di volume del circolo polmonare che porterebbe ad un aumento di P a livello di vene polmonari con il possibile instaurarsi di edema polmonare. A livello fisiologico ciò non accade perché se aumenta la pressione polmonare la situazione viene corretta aumentando il ritorno venoso all'atrio sinistro (precarico) e di conseguenza la gittata del ventricolo sinistro.

Analizzando la curva di Frank-Starling rappresentata in figura, è possibile dividerla idealmente in tre parti: una fase di ascesa, una fase di plateau e una discesa.

Nella porzione più ripida (fase di ascesa), SV e precarico hanno una relazione quasi lineare. In questa fase, ad un piccolo aumento di precarico corrisponde un significativo aumento della gittata sistolica e il paziente che si trova in questa situazione emodinamica viene definito *precarico dipendente*. Nella porzione successiva della curva, incrementi di precarico portano soltanto a lievi aumenti della gittata sistolica e il paziente che si trova in questa situazione emodinamica viene definito *precarico indipendente*. Ciò accade perchè la camera ventricolare ha una capienza massima volumetrica determinata anche dalla *compliance ventricolare*, ovvero dalla capacità di adattamento del ventricolo e della sua muscolatura a distendersi per adeguarsi alla quantità di sangue in arrivo durante la diastole. La compliance può essere determinata alla fine della diastole in base al rapporto volume/pressione.

Dal punto di vista clinico, è molto importante capire in quale situazione emodinamica si trova il cuore del paziente, per poter stabilire se si tratta di un soggetto *fluid responder* o *fluid non responder*.

CAPITOLO 2: Volemia e Fluidoterapia

2.1 La perfusione tissutale: Concetti di Volemia, Delivery O₂ e VO₂

I normali meccanismi che regolano l'omeostasi dei fluidi vengono alterati quando l'animale è soggetto ad anestesia e chirurgia. Nel periodo perioperatorio il paziente deve ricevere fluidi per mantenere un corretto equilibrio idroelettrolitico e, prima di essere sottoposto ad anestesia, il bilancio idrico dell'animale dovrebbe essere il più vicino possibile alla norma. Quasi tutti gli anestetici condizionano, infatti, la funzionalità cardiocircolatoria e renale, e per non esacerbare gli effetti dei farmaci utilizzati è importante che il volume circolante del paziente sia ottimale. Il volume totale di sangue di un organismo (comprendente sia la componente liquida detta *plasma* che gli *elementi corpuscolati*) viene definito *volemia* ed include il volume circolante nei vasi sanguigni e quello che si trova in alcuni organi "serbatoio" come fegato e milza. Corrisponde circa all'8% del peso corporeo del soggetto, percentuale che varia tra 5,5 e 11% secondo la specie considerata e che dipende da una serie di fattori quali: taglia dell'animale, età, stato fisico, stato di nutrizione, lattazione e stadio di gravidanza. In condizioni normali circa l'84% del volume ematico è contenuto nel circolo sistemico e di questo il 64% si trova nelle vene che sono classicamente definite vasi di capacità e a bassa resistenza, e il 13% nelle arterie. Il restante 16% è distribuito fra cuore (7%) e vasi polmonari (9%). Per garantire l'omeostasi del volume dei liquidi nell'organismo, entrano in gioco complessi meccanismi di regolazione tra i quali il rene e gli ormoni del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) giocano un ruolo fondamentale.

La condizione nella quale vi è un incremento del volume sanguigno è detta *ipervolemia*, mentre la condizione opposta è l'*ipovolemia*. L'*ipervolemia* può essere causata da patologie renali e cardiocircolatorie o essere di origine iatrogena. Il rischio principale in una situazione di *ipervolemia* è l'incremento della pressione sistemica (ipertensione) che causa un aumento del lavoro a carico del miocardio che potrebbe esitare in insufficienza cardiaca. L'*ipervolemia* può provocare anche edema polmonare,

nel qual caso è opportuno ridurre il volume circolante somministrando diuretici. In una situazione d'ipovolemia, invece, la pressione sanguigna diminuisce e la viscosità ematica potrebbe aumentare (se il deficit volemico è dovuto esclusivamente ad una perdita della componente liquida del sangue) andando ad affaticare il cuore. L'ipovolemia viene detta "*assoluta*" quando c'è un'effettivo calo del volume ematico circolante, dovuto ad emorragie (esterne o interne) o a disidratazione (perdita di plasma o elettroliti provocata da ustioni estese, vomito, diarrea, occlusioni intestinali etc.). Nel caso in cui la diminuzione della volemia sia causata da una perdita del tono vasomotore (da shock settico, shock anafilattico, insufficienza cardiaca, farmaci vasodilatatori etc.) l'ipovolemia viene detta "*relativa*" e si assisterà ad una riduzione del ritorno venoso al cuore ed un aumento della capacità vascolare venosa. In tutti i casi dovrebbero essere somministrati fluidi per sopperire alle perdite e il tipo di fluido utilizzato dipenderà dalla severità e dalla tipologia d'ipovolemia.

In terapia intensiva e medicina d'urgenza il mantenimento di una volemia adeguata e costante può essere di fondamentale importanza per influenzare positivamente l'outcome del paziente e diminuire morbilità e mortalità (Figura 2.1).

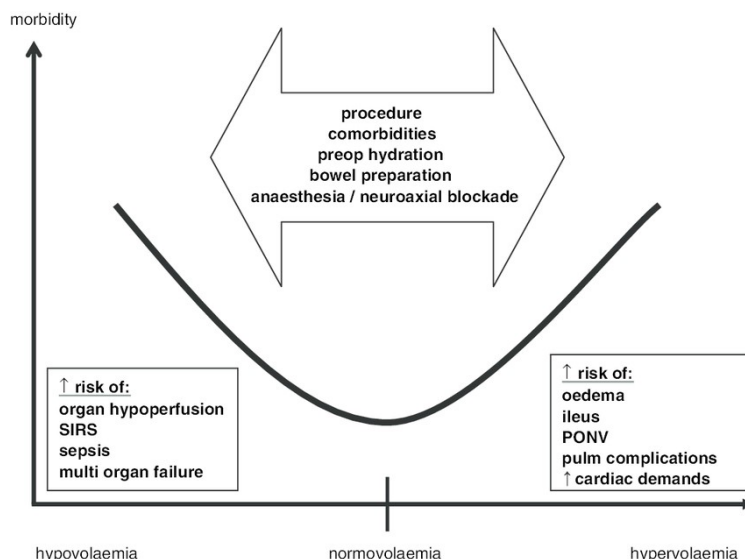


Fig. 2.1: Relazione tra la somministrazione perioperatoria di fluidi e la morbilità post-operatoria con indicazione dei fattori che influenzano lo shift della curva (frecce).

I riquadri indicano il rischio di complicazioni associate alla deviazione dalla normovolemia. SIRS = systemic inflammatory response syndrome; PONV = post-operative nausea and vomiting. Tratto da "*Liberal vs. restrictive perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence*" Bundgaard-Nielsen M et al. 2009.

La misura della volemia è indicata nel monitoraggio di pazienti che presentano patologie cardiocircolatorie (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione cronica, ipotensione) o renali. La volemia espressa in % può essere calcolata utilizzando i valori dell'ematocrito (HCT) e del volume plasmatico (PV) nella seguente formula:

$$\text{Volemia} = (\text{Volume plasmatico} / (100 - \text{ematocrito})) \times 100$$

Tuttavia per raccogliere i dati necessari al calcolo, si dovrebbero eseguire esami del sangue (emocromo) e altre procedure laboriose ed invasive. Ciò comporterebbe un'amplificazione dei tempi di reazione che, in situazioni di emergenza clinica, il medico veterinario non si può permettere. Per questo motivo sono stati identificati parametri statici e dinamici rapidi da rilevare e facili da utilizzare nella guida alla fluidoterapia (argomento che affronteremo nei capitoli seguenti).

La volemia assume un ruolo fondamentale nella perfusione tissutale. La perfusione rappresenta il volume di sangue che scorre attraverso i capillari in un tessuto e viene misurata in ml sangue/100g di tessuto. La funzione primaria del sistema cardiovascolare e polmonare è quella di fornire ossigeno e di espellere l'anidride carbonica a sostegno della respirazione cellulare. Molte attività cellulari richiedono l'utilizzo di energia sotto forma di ATP ed altri composti energetici generalmente derivati dal metabolismo mitocondriale del glucosio e dell'ossigeno; la maggiore parte dei processi vitali per l'organismo deriva proprio dalla corretta quantità di ATP ed ossigeno nel corpo. Quando la quantità di ossigeno fornita ai tessuti scende al di sotto di una soglia critica, si crea uno stato di ipossia patologica in cui la produzione cellulare di ATP non corrisponde alla domanda di ATP e la sopravvivenza cellulare è minacciata, la cellula ipossica è infatti condannata alla disfunzione e alla morte. La perfusione d'organo è strettamente legata alla portata cardiaca (CO) e alle resistenze vascolari periferiche (Cilley et al., 1991; Van der Hoeven & Olsman, 1999). Qualsiasi situazione fisiopatologica che alteri una di queste due variabili, andrà inevitabilmente ad influenzare la perfusione. Elemento chiave della terapia in pazienti critici è quello di mantenere un'adeguata perfusione tissutale per favorire il metabolismo cellulare

aerobio ed evitare ischemia, ipossia e, nei casi estremi, insufficienza multiorgano (MOF) (Schumacker et Cain, 1987).

La delivery O_2 (DO_2) rappresenta la quantità di ossigeno trasportato dal sangue che è a disposizione dei tessuti e corrisponde al contenuto di O_2 nel sangue moltiplicato per la portata cardiaca:

$$DO_2 (ml/min) = (1,34 \times SaO_2 \times Hb + 0,003 PaO_2) \times CO$$

1,34 sono gli ml di O_2 che 1 g di emoglobina completamente saturata può trasportare, SaO_2 indica il grado di saturazione di ossigeno dell'emoglobina, Hb è la quantità di emoglobina contenuta nel sangue, 0.003 è il coefficiente di solubilità dell' O_2 nel sangue e PaO_2 è la pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso. $PaO_2 \times 0.003$ rappresenta dunque la quantità di ossigeno disciolto nel sangue, ma in condizioni normobariche, tale quantità è clinicamente irrilevante e non è sufficiente a mantenere in vita l'organismo, risulta quindi indispensabile per la vita l'ossigeno legato all'Hb. La formula soprastante mette in evidenza come la DO_2 sia strettamente dipendente da tre fattori quali: la saturazione dell'Hb, la quantità di Hb presente nel sangue e la cardiac output. In un paziente con bassa DO_2 capire qual è il parametro che causa il deficit è di fondamentale importanza per impostare una corretta terapia. Quando il livello di Hb nel sangue è molto basso (ad esempio in un soggetto anemico) se somministro O_2 al paziente non aumento la quantità di ossigeno a disposizione dei tessuti, perché l'Hb saturata non potrà legare ulteriori molecole di O_2 e quindi l'ossigeno somministrato andrà ad incrementare soltanto la quota di O_2 disciolta nel sangue. Se l'Hb è bassa, l'unico modo per aumentare la DO_2 del paziente è aumentare la quantità di Hb circolante effettuando una trasfusione.

L'equilibrio è molto delicato se continuo ad aumentare il livello di emoglobina, infatti, il trasporto di ossigeno ad un certo punto diminuisce invece che aumentare. Ciò accade perché, aumentando l'Hb, aumenta la viscosità del sangue che porta ad un aumento delle resistenze vascolari. Di conseguenza il cuore si affatica e il sangue non riesce a perfondere l'organismo in modo appropriato (Fan et al., 1980) (Figura 2.2).

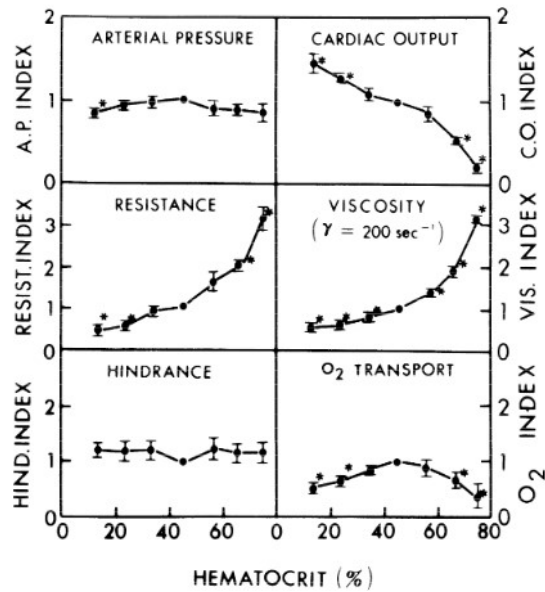


Fig. 2.2: Effetti dell'ematokrito sulla pressione arteriosa sistemica, cardiac output, resistenze periferiche totali, viscosità del sangue, impedimento vascolare periferico e tasso di trasporto dell'ossigeno. Gli indici sono il risultato di uno studio effettuato su 20 cani. Tratto da " *Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog.*" Fan FC et al. 1980.

Il fattore che influenza maggiormente la DO_2 è la CO. In un paziente che presenta un deficit di DO_2 per insufficiente portata cardiaca dovuta a ipovolemia, il medico veterinario dovrà impostare una fluidoterapia mirata a ripristinare la normovolemia e ad ottenere una perfusione tissutale ottimale. Ricordando la Legge di Starling, infatti, (paragrafo 1.3) è evidente come un paziente ipovolemico precarico-dipendente manifesti un significativo aumento della gittata sistolica e quindi della portata cardiaca (CO) anche con piccoli aumenti di precarico. Esistono però situazioni patologiche in cui, nonostante venga incrementata la CO, non si assiste ad un miglioramento della perfusione. Ciò accade perché, come evidenziato dalla Legge di Hagen-Poiseuille (derivata dall'applicazione della Legge di Resistenza Idraulica alla Legge di Darcy) le resistenze (R) che il flusso sanguigno (Q) incontra, dipendono dal coefficiente di viscosità del sangue (η), dalla lunghezza del vaso (l) e dal raggio (r):

Legge di Darcy

$$Q = \Delta P / R$$

$$R = 8\eta l / \pi r^4$$

Resistenza Idraulica

$$Q = \pi r^4 \Delta P / 8\eta l$$

Pressione sanguigna, portata cardiaca e resistenze periferiche sono i tre fattori determinanti il flusso ematico ma il raggio del vaso, che compare nell'equazione alla quarta potenza, rappresenta il parametro le cui variazioni incidono maggiormente nel

determinare alterazioni di flusso e di resistenza. È intuitivo come alterazioni della viscosità del sangue (variazione dell'ematocrito, ipovolemia relativa, policitemia etc.) e delle caratteristiche dei vasi (trombi, emboli, occlusioni etc.) non permettano di ottenere un'adeguata DO_2 nonostante l'ottimizzazione della CO.

La quantità di O_2 utilizzata da un soggetto nell'unità di tempo viene detta VO_2 e corrisponde alla portata cardiaca moltiplicata per l' O_2 utilizzato dall'organismo.

$$VO_2 = CO (CaO_2 - CvO_2)$$

CaO_2 è il contenuto di ossigeno a livello arterioso mentre CvO_2 è l' O_2 residuo a livello venoso, entrambi misurati in ml/L. Esperimenti effettuati sugli animali (Schumacher et cain, 1987; Cilley et al., 1991; Boyd et al., 1993) hanno fornito i dati fondamentali che caratterizzano la relazione tra VO_2 e DO_2 . Normalmente la DO_2 si mantiene a livelli più elevati della VO_2 e in questo modo è favorito il metabolismo aerobio a livello cellulare. Quando la DO_2 inizia a diminuire per una diminuzione del flusso ematico (gittata cardiaca), della concentrazione di Hb (anemia) o della saturazione di ossigeno dell'emoglobina (ipossiemia), si assiste ad un incremento dell'estrazione di ossigeno (EO_2) al fine di mantenere costante il valore del consumo di O_2 (VO_2). L'indice di estrazione dell'ossigeno (EO_2) corrisponde alla differenza tra 1 e la saturazione venosa centrale (SvO_2) misurata a livello di vena cava superiore ed usata come surrogato della saturazione venosa mista ($ScvO_2$) che rappresenta il gold standard della misurazione di saturazione venosa.

$$EO_2 = 1 - SvO_2$$

In questa fase iniziale, VO_2 è indipendente da DO_2 perchè l'estrazione di ossigeno si può adattare alle variazioni di DO_2 (la saturazione venosa di ossigeno SvO_2 diminuisce e il VO_2 rimane stabile per un lungo periodo). Normalmente la saturazione arteriosa di O_2 è 98% e la saturazione del sangue venoso è 75% o maggiore, quindi in condizioni normali gli animali utilizzano soltanto il 25% dell' O_2 trasportato dall'Hb e hanno una riserva di O_2 a cui attingere nelle situazioni di emergenza (Figura 2.3, Figura 2.4).

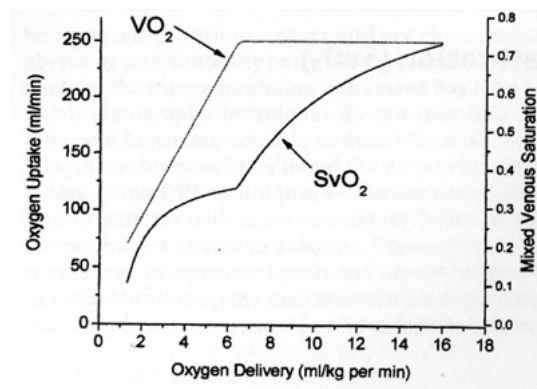
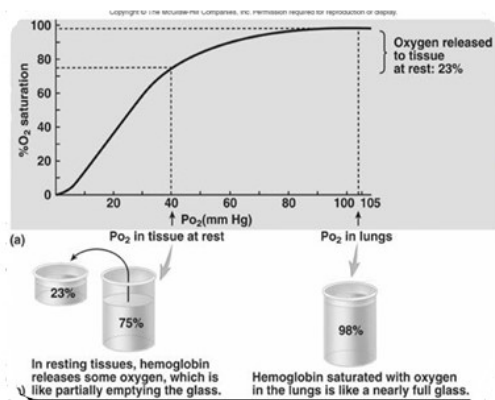


Fig. 2.3: Rappresentazione grafica della saturazione venosa (tissutale) e arteriosa (polmonare) dell' O₂. Normalmente la saturazione arteriosa di O₂ è 98% e la saturazione del sangue venoso è 75% o maggiore. La curva rappresenta la % di saturazione di O₂ al variare della pressione parziale di O₂ del sangue. Tratto da Appunti di lezione del Prof. Paolo Franci.

Fig. 2.4: Rappresentazione grafica della variazione di VO₂ e SvO₂ in relazione ai cambiamenti di DO₂ e EO₂. Con valori elevati di DO₂, SvO₂ diminuisce e il VO₂ rimane stabile per un lungo periodo. Con valori di DO₂ inferiori alla critical DO₂, VO₂ diventa dipendente da DO₂ e comincia a diminuire. Tratto da Appunti di lezione del Prof. Paolo Franci.

Eseguito la misurazione della saturazione del sangue venoso a livello delle giugulari (con prelievo di sangue ed emogasanalisi) se si riscontra un valore <75% è lecito pensare che la DO₂ sia insufficiente. Il limite di questo tipo di diagnostica è che l'emogas fornisce un dato medio e non è detto che rappresenti tutti i distretti dell'organismo perchè non tutti estraggono la stessa quantità di O₂ dal sangue, il paziente potrebbe avere aree perfuse normalmente e zone d'ipossia tissutale.

Quando EO₂ è massimo, si raggiunge la cosiddetta *critical DO₂*, dove il consumo di O₂ da parte dell'organismo è equivalente alla quantità di O₂ fornita. Solamente quando il DO₂ diventa inferiore ai valori critici (*critical DO₂*) il VO₂ comincia a diminuire, a questo punto la VO₂ è DO₂ dipendente e l'O₂ sarà prodotto per via anaerobia portando ad un aumento improvviso dei lattati ematici (Vincent et De Backer, 2004). La descrizione della relazione tra DO₂ e VO₂ è tuttavia piuttosto semplicistica e non tiene conto dei complessi meccanismi che vengono ad instaurarsi nel corso di condizioni patologiche come ad esempio gli stati infiammatori o lo shock. Queste patologie sono solitamente associate ad una diminuzione di EO₂ e ad un aumento del *critical DO₂*. In questa condizione il VO₂ può diventare dipendente dal DO₂ anche quando quest'ultimo è

normale o elevato. Pertanto stessi valori di portata cardiaca possono risultare insufficienti per determinati pazienti durante un particolare stato patologico. Nella valutazione dell'ossigenazione tissutale nessuno dei monitoraggi disponibili è ideale se preso singolarmente. La decisione rispetto alla necessità di interventi atti a incrementare e mantenere il trasporto di ossigeno deve quindi basarsi sull'interpretazione combinata di misurazioni ripetute di parametri clinici, biochimici e di ossigenazione (Vincent et De Backer, 2004). Il mantenimento di un adeguato trasporto di ossigeno (DO_2) è fondamentale in ambito intensivo ed è essenziale per preservare la funzione d'organo poiché un basso DO_2 è la via diretta per l'insufficienza d'organo e la morte.

2.2 Fluidoterapia perioperatoria e ottimizzazione della volemia

In anestesia la somministrazione intravenosa di fluidi per evitare la disidratazione, mantenere il volume circolante e prevenire l'inadeguata perfusione tissutale, dovrebbe essere considerata alla stessa stregua dell'ipnosi, l'analgesia e il rilassamento muscolare, come elemento fondamentale ed imprescindibile dell'anestesia perioperatoria (Grocott, 2005). La somministrazione di fluidi è parte integrante della terapia in quasi tutte le procedure chirurgiche e di conseguenza è un problema quotidiano per la maggior parte degli anestesisti. L'interesse per la fluidoterapia perioperatoria è cresciuto negli ultimi anni perché numerosi studi hanno dimostrato che la strategia scelta per la fluidoterapia può influenzare l'outcome postoperatorio del paziente (Brandstrup, 2006; Holte et Kehlet, 2006; Chappell et al., 2008).

La fluidoterapia perioperatoria viene classicamente distinta, a seconda del motivo per il quale è effettuata, in fluidoterapia di reidratazione, di trattamento dei problemi ematici (squilibri elettrolitici, squilibri acido-base, anemia, ipoalbuminemia etc.) e fluidoterapia per l'ottimizzazione della volemia.

La *reidratazione* prevede il passaggio dei fluidi nel comparto interstiziale in modo tale che i tessuti vengano idratati. Grazie ad anamnesi, aspetti clinici del paziente e accertamenti diagnostici, si può identificare il grado (lieve, media, intensa) e il tipo di disidratazione (in base alla concentrazione sierica del sodio viene divisa in: isotonica, ipotonica e ipertonica) (Caramia et al., 2003). La correzione della disidratazione per via orale è, a livello internazionale, sempre da preferire alla via parenterale soprattutto in presenza di disidratazione di grado lieve-moderato e in assenza di vomito incoercibile che renderebbe impraticabile tale via (Adelman et Solhang, 2002 ; Alam et Ashraf, 2003). Per via orale sono somministrate, secondo il caso clinico, soluzioni di elettroliti isotoniche o ipertoniche alcalinizzanti. La soluzione reidratante orale, contenente sodio, cloro, potassio, bicarbonato e glucosio, è efficace nei pazienti che presentano diarrea acuta indipendentemente dalla causa o dal tipo di squilibrio elettrolitico ed è infatti raccomandata dal WHO (Caramia et al., 2003). Nel caso in cui la reidratazione per via orale non sia adeguata, si utilizza la via endovenosa. La reidratazione endovenosa è effettuata per mezzo di soluzioni di cristalloidi.

Per semplificazione è stato stabilito che la quantità di fluidi di mantenimento da somministrare ad un cane sia di 2ml/kg/h. Nella pratica clinica, tuttavia, bisogna tenere in considerazione aggiuntive perdite di fluidi dovute eventualmente a diarrea, vomito, poliuria ecc. Nel corso degli interventi chirurgici, inoltre, viene persa acqua per evaporazione dalle cavità e in questo caso si deve aggiungere 1ml/kg/h ai fluidi di mantenimento. Una buona norma è cercare di minimizzare l'assetamento del paziente e di conseguenza la quantità di fluidi da somministrare durante l'anestesia. Per questo motivo è consigliabile lasciare acqua a disposizione dell'animale fino alla premedicazione. Alcuni testi riportano 10 ml/kg/h come quantità ideale di fluidi da somministrare per il mantenimento durante l'anestesia, tuttavia questa teoria è una semplificazione inadeguata alla varietà di situazioni che il medico veterinario deve affrontare nella pratica quotidiana. Inoltre, non ha basi scientifiche che ne dimostrino l'efficacia ed è molto più indicato stabilire empiricamente il fabbisogno del singolo paziente basandosi su eventuali perdite ematiche o sul fluid challenge (con somministrazione di 3 - 4 ml/kg di cristalloidi).

L'*ottimizzazione della volemia* consiste nel mantenere un volume circolante adeguato per migliorare il precarico cardiaco e assicurare una buona perfusione a organi e tessuti. I pazienti sotto anestesia e chirurgia presentano una varietà di condizioni fisiopatologiche che esitano in una distribuzione alterata dei fluidi corporei. Molti anestetici intravenosi (barbiturici, ketamina, propofol) e in particolare gli anestetici inalatori, diminuiscono la contrattilità cardiaca riducendo l'influsso di calcio all'interno della cellula muscolare per mezzo dei canali L-type, diminuendo il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico e riducendo l'affinità della troponina C per il Ca²⁺ (Wilde et al., 1993). Questi farmaci inducono anche vasodilatazione causando una riduzione del rapporto tra il volume ematico circolante e la portata dello spazio intravascolare che può portare a disfunzione miocardica. In questo modo verrà inevitabilmente alterata la perfusione tissutale.

Gli spostamenti dei fluidi tra i compartimenti corporei possono andare a ridurre il volume ematico (ipovolemia). Solitamente la maggior parte del volume di fluidi dell'organismo (2/3 dei fluidi corporei totali) si trova all'interno delle cellule e va a

costituire il comparto intracellulare (ICF). Il volume restante va a costituire il comparto extracellulare (ECF) a sua volta suddiviso tra plasma e liquido interstiziale. Il fluire dei liquidi tra i compartimenti è determinato da differenze di P idrostatica e P osmotica o da alterazioni della permeabilità delle membrane che dividono i compartimenti.

Il trauma ai tessuti, l'ipoperfusione causata da una terapia fluida inadeguata, lesioni da ischemia, ri-perfusione e sepsi sono riconosciuti come stimoli infiammatori che possono compromettere l'integrità della vascolarizzazione. Nel paziente chirurgico o traumatizzato il fenomeno del "*fluid shift*" si ha quando un' ampia zona di tessuto viene coinvolta dal trauma chirurgico o non chirurgico e si crea un'infiammazione che altera la permeabilità endoteliale vasale. Se l'area di tessuto colpita è vasta, la liberazione di fattori infiammatori come prostaglandine, fattori che derivano dalla lisi cellulare, tumor necrosis factor, interleuchine e altri mediatori dell'infiammazione, generano uno stato d'infiammazione sistemica (SIRS) che porta ad un aumento della permeabilità vasale localizzata e sistemica. Per fluid shift si intende quindi lo spostamento di liquido dai vasi ai tessuti che porta ad un aumento del fabbisogno di liquidi nel post operatorio dal 50 al 100%. Accanto al fenomeno del fluid shift esiste il fenomeno dello *stress response* che consiste nell'aumento postoperatorio degli ormoni che provocano ritenzione urinaria (Renina, Angiotensina e ADH che aumenta di 50-100 volte). L'animale si troverà in una situazione di oliguria fisiologica dovuta al trauma. Queste considerazioni sono alla base della ricerca di indici che possano identificare lo stato volemico del soggetto perché non si può mai sapere quali dei due effetti (fluid shift o stress response) possa prevalere.

La somministrazione di fluidi per correggere l'ipovolemia solitamente viene eseguita per via parenterale ma in alcuni ambulatori viene scelto di somministrare i fluidi per via sottocutanea. In realtà questa pratica non è considerata particolarmente sensata perché in questo modo i fluidi vengono assorbiti lentamente o in percentuali non adeguate e c'è inoltre il rischio che diano origine ad edema sottocutaneo nelle parti declivi del corpo dell'animale.

Per comprendere il concetto dell'ottimizzazione della volemia, consideriamo la curva generata dall'interazione fra il precarico ventricolare e la gittata cardiaca (Figura 1.3, Paragrafo 1.3). La curva può essere divisa in tre parti: un'ascesa, una fase di plateau e una discesa. Nella prima parte della curva, il precarico cardiaco è diminuito, la somministrazione di fluidi determinerà un aumento del ritorno venoso che porterà all'aumento dello SV e della perfusione periferica. In questa condizione anche piccole variazioni del precarico comportano ampie variazioni della gittata cardiaca che risulta comunque ridotta rispetto a quella massimale, oltre che instabile. Il paziente in questa fase viene definito *precarico dipendente*. La fase di plateau rappresenta il precarico ottimizzato. In questa situazione nonostante variazioni del precarico non ci saranno particolari variazioni della gittata e la somministrazione di fluidi avrà minimo o nullo impatto sulle condizioni emodinamiche dell'animale. Un soggetto in questa fase si definisce *indipendente* dalle variazioni di *precarico*. La fase di discesa della curva rappresenta un paziente che potrebbe essere sovraidratato e l'eccessivo aumento del precarico determina una sovradistensione delle cellule muscolari cardiache ventricolari e una conseguente diminuzione della funzionalità. Ottimizzare la volemia significa cercare di portare la curva di Frank-Starling del paziente nella fase di plateau. Bisogna tener presente però che, nei soggetti cardiopatici o che stanno assumendo una particolare terapia farmacologica, la curva potrebbe essere diversa perché il miocardio patologico potrebbe non essere più in grado di aumentare la contrattilità nelle modalità descritte dalla curva sopra citata. Ad esempio in pazienti con miocardiopatia dilatativa il plateau sarà ridotto e si passerà velocemente alla fase di discesa, questo tipo di paziente sarà maggiormente esposto ai pericoli della sovraidratazione.

L'ipovolemia è riconosciuta come un fattore di rischio che porta a conseguenze che possono andare dalla disfunzione minore di un organo, alla MODS e alla morte. Dopo un'adeguata reintegrazione dei fluidi, lo stato ipodinamico e ipovolemico iniziale del soggetto con resistenza vascolare sistemica elevata o normale è solitamente sostituito da un profilo vasodilatatorio a bassa resistenza vascolare (Da Silva Ramos et Pontes Azevedo, 2010). Una quantità crescente di studi, supportano il fatto che guidare la fluidoterapia basandosi sulla gittata sistolica ventricolare sinistra sia un metodo

efficace per migliorare l'outcome del paziente ma solitamente la misurazione della cardiac output non è un parametro utilizzato perioperatoriamente (Grocott et al., 2005). Tuttavia, non è ancora chiaro se sia effettivamente utile mirare all'ottimizzazione del precarico poiché viene innescata una cascata intrinseca di vasodilatazione e perdita vascolare, in parte dovuta al rilascio di peptidi natriuretici.

In pazienti che presentano segni di ipoperfusione è la microcircolazione il target accettato in qualsiasi tipo di fluidoterapia. Invece, solitamente, gli obiettivi della fluidoterapia comprendono variabili macroemodinamiche come la pressione venosa centrale (CVP) e la pressione arteriosa media (MAP) che è noto non essere predittive dello stato del microcircolo del soggetto. Un recente studio effettuato su suini ha dimostrato che basando la fluidoterapia sul target della microcircolazione sublinguale, è stato richiesto soltanto il 20% di volume dei fluidi utilizzati con un approccio guidato da MAP (Xu et al., 2013). La pratica della fluidoterapia è ancora gestita in maniera pragmatica e ci sono discordanze riguardo la durata ottimale della fluidoterapia e il fluido corretto da utilizzare. Perdite specifiche dovrebbero essere ripristinate con l'utilizzo del fluido appropriato. In terapia intensiva la priorità è il ripristino del volume circolante e in questa situazione un adeguato volume di colloidi o cristalloidi sarebbero ugualmente efficaci (Grocott et al., 2005). In molti casi i fluidi sono somministrati senza un adeguato monitoraggio che faccia da guida e ciò potrebbe portare ad un peggioramento dell'outcome del paziente. L'eccessiva somministrazione di fluidi può compromettere le funzioni polmonari, cardiache e gastrointestinali, contribuendo a complicanze postoperatorie e al prolungamento dei tempi di recupero. Tuttavia, senza una definizione certa di normovolemia, è difficile monitorare e decidere quale sia il volume necessario per garantire l'outcome migliore (Bundgaard-Nielsen et al., 2009). Un dosaggio corretto ed individualizzato della fluidoterapia migliora le condizioni postoperatorie del paziente, per questo motivo l'approccio "goal-directed" (GDT) mira ad identificare parametri strumentali che permettano di centrare gli obiettivi terapeutici.

2.3 Guida alla fluidoterapia: parametri statici

Al fine di evitare l'ipovolemia perioperatoria o l'ipervolemia, è stata introdotta una terapia mirata ed individualizzata, con massimizzazione dei parametri emodinamici correlati al flusso. Questo tipo di approccio riduce il tempo di degenza del paziente, nausea e vomito postoperatori (PONV) e facilita il rapido recupero funzionale gastrointestinale (Bundgaard-Nielsen et al., 2007). Gli approcci tradizionali alla fluidoterapia si sono dimostrati essere fallimentari nel corso di chirurgie maggiori o in terapia intensiva (Gattinoni et al., 1995), per questo motivo sono stati effettuati numerosi studi per delineare quale fosse il tipo di monitoraggio migliore e come interpretare i dati raccolti.

Nonostante la disidratazione, se superiore al 5%, possa essere rilevata clinicamente, non sempre essa è correlata all'ipovolemia. Quando il paziente presenta una diminuzione del volume ematico > del 30% l'ipovolemia può essere evidenziata durante la visita clinica grazie all'esame del tempo di riempimento capillare (che non deve essere maggiore di 2 sec), l'esame delle mucose apparenti e tramite il monitoraggio di frequenza cardiaca e polso. Questi parametri sono però poco sensibili e specifici perchè influenzati dallo stato emotivo del soggetto (ansia, paura, dolore etc.) e da fattori esterni, per cui non sono affidabili nel predire lo stato emodinamico del paziente e la fluid responsiveness. Comprendere se il paziente risponderà o meno alla fluidoterapia è di fondamentale importanza per il clinico che, grazie alla valutazione di indici predittivi della risposta ai fluidi, potrà decidere con quale approccio stabilizzare il soggetto e che tipo di terapia scegliere (fluidoterapia piuttosto che somministrazione di eritropoietina o farmaci vasopressori).

Gli indici di fluid responsiveness finora studiati si dividono in *parametri statici* e *parametri dinamici*. Tali indici possono a loro volta essere suddivisi, a seconda del tipo di monitoraggio richiesto per determinarli, in:

- *Indici pressori* ovvero indici derivanti dal monitoraggio invasivo della pressione arteriosa
- *Indici volumetrici* ovvero indici derivanti dal monitoraggio della gittata cardiaca
- *Indici ecografici* di fluid responsiveness

Per quanto riguarda gli indici statici *pressori*, i tre che prenderemo in considerazione sono: la pressione venosa centrale (CVP), la pressione di incuneamento polmonare (PPao) o Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) e la pressione arteriosa (Pa). Questi indici presentano 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.

Pressione Venosa Centrale:

La CVP è stato il primo parametro introdotto come guida alla fluidoterapia. La CVP è la pressione venosa rilevata a livello della giunzione tra la vena cava superiore e l'atrio destro. Questo parametro statico, assieme alla PPAo, è stato in passato tra i più utilizzati dai medici intensivisti per prendere decisioni in merito alla fluidoterapia. Pazienti che presentavano bassi valori di CVP erano considerati ipovolemici e pazienti che presentavano valori elevati erano considerati ipervolemici perchè si pensava che questo parametro riflettesse il volume circolante. La CVP rappresenta in modo approssimativo la pressione presente a livello di atrio cardiaco destro che è responsabile del riempimento ventricolare destro. Poichè l'eiezione ventricolare destra è a sua volta responsabile del riempimento ventricolare sinistro, la CVP è stata considerata un indice indiretto del riempimento del ventricolo sinistro. Il limite di questo parametro è che nei pazienti critici ci sono numerosi fattori (quali ad esempio la pressione intratoracica, la compliance venosa e il tono venoso) che vanno ad influenzare la pressione venosa centrale e che fanno sì che questo indice non sia affidabile. La correlazione tra la CVP e il volume telediastolico destro è scarsa (Marik et al., 2011).

Pulmonary Capillary Wedge Pressure:

La PPao è la pressione misurata dall'incuneamento di un catetere a palloncino gonfiato e inserito in un piccolo ramo arterioso polmonare. A causa dell'elevata compliance della circolazione polmonare, la pressione d'incuneamento polmonare riflette la pressione di riempimento delle camere cardiache sinistre ma anch'essa non è un parametro efficace nel predire la fluid responsiveness del paziente. È stato infatti dimostrato che CVP e PPao presentano valori non significativamente differenti tra soggetti responders e soggetti non responders (Diebel et al., 1994). Occorre sottolineare che, mentre il precarico cardiaco è una stima di volume, i valori di PVC e di PAWP rappresentano delle pressioni. Pressione e volume sono valori legati fra loro da un'altra grandezza, la resistenza. Una stima del precarico basata esclusivamente su valori pressori rischia di fornire un dato altamente ingannevole.

Pressione Arteriosa:

Il terzo indice statico pressorio è uno dei parametri più usati in veterinaria.

La pressione arteriosa è infatti un parametro molto facile da valutare e viene utilizzato quindi come surrogato della portata cardiaca. La pressione arteriosa è data dalla portata cardiaca moltiplicata per le resistenze vascolari periferiche (SVR).

$$MAP = CO \times SVR$$

Il limite di questo indice è che se un paziente presenta una pressione bassa non si può avere la certezza che la portata cardiaca sia diminuita perchè potrebbero, infatti, essere alterate le resistenze periferiche. Ad esempio un soggetto trattato con $\alpha 2$ -Agonisti (Medetomidina, Dexmedetomidina) presenterà ipertensione dovuta alla vasocostrizione indotta dai farmaci. Questi farmaci utilizzati in anestesia veterinaria scardinano la relazione fra portata cardiaca e pressione arteriosa.

Per meglio rappresentare lo stato del precarico cardiaco sono stati introdotti parametri statici *volumetrici*. La tecnica che permette di misurare questi indici è l'ecografia. L'utilizzo dell'ultrasonografia è vantaggioso perchè è una tecnica non invasiva, rapida ed economica che permette al veterinario di indagare facilmente gli indici di fluid responsiveness e per questo motivo è considerata uno strumento efficace nella diagnosi precoce d'ipovolemia. Il suo utilizzo negli ultimi anni in terapia intensiva ed anestesia è aumentato, questo dispositivo di screening è considerato infatti strumento moderno di emergenza per valutare la volemia dell'animale. Con il paziente in decubito laterale sx, appoggiando la sonda ultrasonografica a livello del 10°-12° spazio intercostale alcuni centimetri ventralmente alla colonna vertebrale, è possibile ottenere una buona immagine della porta hepatis. Utilizzando un approccio subxifoideo diaframmatico-epatico o sottocostale standard ad asse lungo o trasverso, invece, si può visualizzare il tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) e l'aorta. Grazie a queste due finestre ecografiche è stato possibile studiare indici statici volumetrici quali: il rapporto tra il diametro della vena cava caudale e dell'aorta (CVC/Ao), il volume telediastolico ventricolare sinistro (LVEDV), la velocità di picco del flusso aortico (V_{peak}) e l'integrale velocità-tempo aortico (VTI).

2.4 Interazione clinica tra cuore e polmoni nella ventilazione meccanica ed indici influenzati da essa

L'interazione clinica tra cuore e polmoni è alla base degli indici dinamici di fluid responsiveness durante la ventilazione meccanica. La ventilazione è il processo meccanico di movimento dell'aria all'interno e all'esterno del polmone, è misurata in L/min e dipende dalla frequenza respiratoria e dal volume tidalico.

Durante *l'inspirazione* spontanea la pressione intratoracica si riduce, la pompa respiratoria coinvolge muscoli respiratori come il diaframma che è costantemente in attività. Quando l'animale inspira spontaneamente, introducendo aria nel torace, il diaframma viene spostato caudalmente premendo sui visceri addominali e la cavità toracica viene espansa. In questo momento la cavità toracica registra una pressione negativa per cui le grosse vene che attraversano il mediastino si dilatano generando un' aspirazione di sangue verso il cuore. Nel tratto venoso posto in addome, dove il diaframma è stato spinto verso i visceri, gli organi splancnici contraggono il vaso venoso e il sangue viene spinto in direzione del torace. Si verifica quindi un'azione combinata di pressione a livello addominale e di aspirazione a livello toracico che favorisce ad ogni atto respiratorio il ritorno venoso del sangue all'atrio destro. Durante l'espirazione accade esattamente il contrario, si ha un afflusso di sangue nel tratto addominale e la compressione dei vasi sul tratto toracico. Arterie e vene sono contigue e la loro vicinanza contribuisce a spingere il sangue venoso verso il cuore. Nell'arteria, al passaggio dell'onda elastica (o del flusso) le pareti vasali vengono distese e ciò determina un' ulteriore compressione sulla vena ed una spinta del sangue in senso centripeto.

Al contrario, nell'inspirazione durante la ventilazione meccanica aumenta la pressione intratoracica. L'aumento della pressione intratoracica (o meglio mediastinica) durante questa fase determina una riduzione del precarico ventricolare destro perchè agisce sia sul ritorno venoso sistemico che sull'espansione dell'atrio destro. L'eiezione ventricolare destra risulta diminuita anche perchè aumenta la pressione transpolmonare sulla circolazione polmonare. L'eiezione ventricolare sinistra, invece,

sarà aumentata perchè è aumentato il precarico sinistro a causa della "spremitura" dei capillari polmonari da parte della pressione pleurica. Durante la fase espiratoria avviene il contrario, incrementando il ritorno venoso aumenta l'eiezione ventricolare destra, mentre la gittata sistolica sinistra diminuisce. Ciò è dovuto all'effetto ritardato di qualche battito (2-3 battiti) della diminuzione dell'eiezione ventricolare destra avvenuta nella fase inspiratoria. L'insufflazione meccanica può essere considerata un vero e proprio test di riduzione del precarico che si ripete ad ogni ciclo respiratorio. L'ampiezza delle variazioni cicliche dei parametri dinamici durante la ventilazione meccanica, permette di discriminare i pazienti tra responders e non responders, capire in che fase della curva di Frank-Starling si trovano e quindi intuire il loro stato volemico (Michard et al., 1999).

2.5 Guida alla fluidoterapia: parametri dinamici

Questi indici valutano le risposte emodinamiche cicliche dell'apparato cardiocircolatorio a seguito di alterazioni del precarico indotte dalla ventilazione meccanica o da manovre specifiche come il sollevamento degli arti inferiori (Keller et al., 2008). I primi indici che andiamo a considerare sono quelli derivati da modificazioni del ritorno venoso a seguito della ventilazione meccanica ovvero SPV e PPV. Per essere monitorati, questi indici richiedono la rilevazione invasiva della pressione arteriosa.

Systolic Pressure Variation:

Nella ventilazione meccanica controllata a pressione positiva, avviene una variazione ciclica della Systolic Pressure Variation (SPV) ed in particolare si assiste ad un aumento della SPV nella fase inspiratoria e una diminuzione nella fase espiratoria. La SPV è definita come la differenza tra la pressione arteriosa sistolica massima e la pressione arteriosa sistolica minima. Il valore trovato può essere suddiviso in due componenti: Δup che rappresenta, in un singolo ciclo respiratorio, l'incremento rispetto al valore di riferimento di SPV (ovvero il valore di SPV ottenuto in 10 secondi di apnea prima dell'inizio della ventilazione meccanica) ; e $\Delta down$ che rappresenta il decremento rispetto al valore di riferimento di SPV. La variazione di pressione sistolica corrisponderà dunque alla somma di Δup con $\Delta down$.

Il Δup inspiratorio identifica l'aumento della gittata sistolica del ventricolo sinistro dovuto sia ad un aumento del precarico (per un incremento del ritorno venoso polmonare) sia ad una diminuzione del postcarico. Il $\Delta down$ identifica la diminuzione della pressione sistolica del ventricolo sinistro, dovuta ad un aumento della pressione pleurica polmonare. Aumenti dei valori di Δup e $\Delta down$ sono indicatori precoci di ipovolemia e markers di fluid responsiveness. In realtà, tra le due componenti, è bene tenere maggiormente in considerazione $\Delta down$ perchè Δup è influenzato dalle variazioni del postcarico. Una riduzione o assenza di $\Delta down$ invece, identifica un soggetto precarico indipendente.

Pulse Pressure Variation:

Un altro indice dinamico pressorio ampiamente utilizzato è la Pulse Pressure Variation (PPV). La PPV corrisponde alla differenza tra la pressione arteriosa sistolica e la pressione arteriosa diastolica (tra inspirazione ed espirazione nella ventilazione meccanica controllata). È direttamente proporzionale alla gittata sistolica sinistra ed inversamente proporzionale alla compliance arteriosa. Più grande è il valore PPV nel ciclo respiratorio, più aumenta la risposta della CO ad un definito fluid challenge. La genesi di questa differenza di pressione si basa, come per l'SPV, sulla variazione di pressione intratoracica e sulla curva di Frank-Starling. SPV e PPV sono parametri dinamici pressori caratterizzati da ridotta invasività e possono essere valutati attraverso un monitoraggio di base. Per essere significativamente predittivi della risposta ai fluidi è necessario che siano utilizzati grandi volumi tidalici, che il volume inspirato sia costante e che non avvengano atti inspiratori o espiratori spontanei. Inoltre sono indici suscettibili alle alterazioni dei parametri ventilatori, a variazioni di compliance polmonare e vascolare e all'introduzione della PEEP. Risultano inaffidabili in pazienti cardiopatici e che presentano aritmie cardiache significative, sono quindi indici predittivi soltanto in una ristretta percentuale di pazienti.

L'ecocardiografia sta diventando uno strumento essenziale in terapia intensiva e chirurgia, non solo per diagnosticare disturbi emodinamici ma anche come valido ausilio alla valutazione dello stato volemico del paziente. Questo tipo di indagine fornisce al medico veterinario informazioni vitali riguardanti la struttura e la funzionalità cardiaca che possono essere utilizzate per guidare la fluidoterapia clinica (Gerstle J et al., 2010). Utilizzando l'ultrasonografia Doppler è stato possibile studiare lo Stroke Volume Variation (SVV) indice dinamico basato sul monitoraggio della gittata cardiaca che corrisponde alla variazione di Stroke Volume (SV) durante un ciclo ventilatorio. SVV e PPV sono strettamente correlate, infatti, la variazione di SV indotta dalla ventilazione meccanica porta ad una variazione di PPV (Feissel et al., 2001). SVV ha dimostrato livelli di sensibilità e specificità molto elevati rispetto agli indicatori tradizionali dello stato volemico (HR, MAP, CVP, PAoP). Come per SVP e PPV, a causa

della natura irregolare della frequenza respiratoria, non è validato l'utilizzo di SVV in pazienti che respirano autonomamente. Inoltre, se la pressione positiva di fine espirazione (PEEP) viene aumentata o il paziente è sottoposto a terapia vasodilatatoria, si assiste ad un aumento di SVV. Ricordando la curva di Frank-Starling (Immagine 1.3, Paragrafo 1.3) se un paziente con elevato volume telediastolico subisce una lieve riduzione del precarico, ci sarà una lieve riduzione di SV, ma se tale riduzione del precarico avviene in un paziente con basso volume telediastolico, la riduzione dello SV sarà molto maggiore.

Gli ultimi parametri dinamici che andiamo ad analizzare sono gli indici dinamici ecografici quali: la variazione di velocità del flusso arterioso aortico (ΔV_{peak}) la variazione percentuale dell'integrale velocità-tempo aortico (ΔVTI), la distensibilità della vena cava (CVCDI) e la collassabilità della CVC (CVCCI). La variazione di velocità di flusso aortico (ΔV_{peak}) è indagata grazie all'utilizzo di una sonda ultrasonografica Doppler che permette di rilevare $V_{peak\ max}$ e $V_{peak\ min}$ a livello di annulus aortico. ΔV_{peak} potrebbe essere un indice dinamico più affidabile degli altri perchè, se il paziente presenta parametri stabili (HR, diametro annulus etc.), è dipendente quasi esclusivamente dalle variazioni di precarico ed inoltre la compliance arteriosa ha una minore influenza su questo indice rispetto ad altri. È stato infatti dimostrato che ΔV_{peak} è un indice più affidabile di LVEDA o LVEDV nel predire la risposta ai fluidi. Anche la variazione dell'integrale velocità-tempo aortico si è mostrata essere un indice affidabile di fluid responsiveness (Gerstle J et al., 2010).

Il ΔVTI viene utilizzato come surrogato dello stroke volume variation per misurare la variazione dell'eiezione ventricolare sinistra (Pereira de Souza Neto et al., 2011; Brun et al., 2013; de Oliveira et al., 2016). Questo parametro dinamico ecografico viene indagato con lo stessa tecnica utilizzata per valutare ΔV_{peak} . In medicina veterinaria, questo tipo di approccio per monitorare la funzione cardiovascolare ha diversi vantaggi sia in ambito clinico che sperimentale perchè permette un monitoraggio non invasivo beat-to-beat di SV senza che il paziente debba subire procedure invasive. L'integrale velocità-tempo rappresenta lo spazio percorso dal flusso in uscita a livello aortico nell'unità di tempo. ΔVTI ci da quindi un'idea della variazione della gittata sistolica

ventricolare sinistra. In un paziente ipovolemico, aumenti di precarico cardiaco si rispecchieranno in aumenti di ΔVTI . V_{peak} e ΔVTI si sono dimostrati essere ottimi indici di fluid responsiveness in pediatria (Achar et al., 2016). La vena cava caudale è un vaso di capacità dall'elevata compliance che varia il suo diametro a seconda delle fasi del ciclo respiratorio e cardiaco. In situazioni di normovolemia o ipervolemia il vaso non risente eccessivamente delle variazioni pressorie intratoraciche ed addominali e il suo diametro si mantiene pressochè costante (Muller et al., 2012).

Nel paziente ipovolemico, invece, il diametro del vaso tende a collassare (completamente se l'ipovolemia è grave) durante la fase espiratoria e ad aumentare nella fase inspiratoria. In medicina umana nei pazienti in terapia intensiva e ventilati meccanicamente, viene utilizzato l'ecocardiogramma transesofageo come procedura di routine per determinare lo stato emodinamico. Questa procedura permette la valutazione della funzione ventricolare sinistra e destra e permette l'osservazione della vena cava superiore (VCS). In molti pazienti è stato osservato un collasso parziale o completo della VCS. L'insorgenza di tale collasso suggerisce che la pressione esterna esercitata dalla cavità toracica sulla VCS sia maggiore rispetto alla pressione venosa necessaria per mantenere il vaso completamente pervio (Vieillard-Baron et al., 2001 ; Vieillard-Baron et al., 2003). Per indagare la CVC sebbene l'ecografia transesofagea permetterebbe di rilevare indici più precisi, meno soggetti all'influenza del ciclo respiratorio e alla formazione di artefatti, l'approccio comunemente utilizzato in medicina veterinaria è quello (con cane in decubito laterale sx) a livello del 10°-12° spazio intercostale alcuni centimetri ventralmente alla colonna vertebrale. Questa finestra ecografica permette di ottenere una buona immagine della porta hepatis per valutare CVCDI e CVCCI. L'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI) è l'ammontare dell'aumento del diametro della vena cava caudale dopo un atto inspiratorio, questo aumento crescerà quando il precarico è ridotto e quindi potrebbe essere utilizzato per capire se un soggetto è fluid responder o meno. Non ci fornisce indicazioni riguardo la CVP o il precarico del cuore destro, ma ci dice soltanto se il soggetto risponderà alla somministrazione di fluidi. Ripristinando un buon volume

ematico, infatti, si assicura un adeguato ritorno venoso e quindi un adeguato precarico a livello cardiaco, evitando il collasso della CVC.

Questo studio mira a determinare se SPV, ΔV_{peak} e CVCDI sono parametri predittivi affidabili di fluid responsiveness in cani sani anestetizzati e ventilati meccanicamente e a trovare i valori di cut-off (che permettono di distinguere soggetti R da NR) dei tre indici per promuovere un approccio individualizzato e mirato alle necessità del singolo soggetto piuttosto che protocolli standard meno efficaci.

PARTE SPERIMENTALE

3. Introduzione

La somministrazione intravenosa di fluidi per evitare la disidratazione, mantenere il volume circolante e prevenire l'inadeguata perfusione tissutale, è elemento fondamentale ed imprescindibile dell'anestesia perioperatoria (Grocott, 2005). La valutazione e l'eventuale correzione del volume intravascolare del paziente, è una delle sfide più difficili che il medico veterinario deve affrontare in medicina d'urgenza e terapia intensiva. La somministrazione endovenosa di fluidi (fluid therapy) durante la chirurgia è di fondamentale importanza, perchè può influenzare positivamente l'outcome del paziente nel postoperatorio. Nelle chirurgie "ad alto rischio" è opportuno porre massima cura nella fluidoterapia. Nel corso di chirurgie "minori" un volume sufficiente di fluidi dovrebbe comunque essere somministrato al paziente (Vallet et al., 2013). La fluid responsiveness è comunemente definita come un aumento della gittata cardiaca del 15% o superiore, a seguito della somministrazione endovenosa di un adeguato bolo di fluidi. Tale valore soglia permette di distinguere soggetti "responders" da soggetti "non responders", viene infatti denominato *responder* un soggetto che reagisce ad un'espansione volemica con questo aumento dello stroke volume. Un *non responder* sarà invece colui che ha variazioni sotto la soglia del 15% della gittata cardiaca. Per evitare la somministrazione di un eccesso di fluidi in soggetti *non responders* che potrebbero peggiorare le performance cardiache e l'ossigenazione dei tessuti, è importante avere degli strumenti che possano predire il bisogno di fluidi di quel soggetto (Vallet et al., 2013). Un indice emodinamico ideale dovrebbe essere sensibile ai cambiamenti di precarico ventricolare, essere predittivo della reattività ai fluidi, essere riproducibile, semplice da usare, non invasivo, economico e ampiamente disponibile, in modo tale da poter essere utilizzato comodamente in sala operatoria o nell'unità di terapia intensiva (Michard e Teboul, 2002; Marik et al., 2009).

L'ultrasonografia offre la possibilità di ottenere indici ecografici correlati al precarico soddisfacendo molte delle caratteristiche desiderate. In medicina è sempre più diffusa la critical ultrasound, ovvero l'utilizzo dell'ecografo nel perioperatorio e nell'approccio

al paziente potenzialmente critico, per velocizzare i processi di valutazione e stabilizzazione del soggetto. Con semplici e rapide scansioni, l'anestesista, il medico del pronto soccorso e l'intensivista, sono in grado di valutare prontamente lo stato clinico del paziente. L'ultrasonografia, infatti, permette di ottenere facilmente l'immagine cardiaca e quella della vena cava caudale nel suo tratto toracico nell'uomo. Gli indici dinamici ecografici ottenuti da queste scansioni consentono la valutazione del bisogno di fluidi del paziente (Cianci, 2012). Purtroppo, per la mancanza di valori di cut-off convalidati nei cani, gli indici ecografici di fluid responsiveness, attualmente, non possono essere utilizzati nella pratica clinica in questa specie. Il monitoraggio dello SV è un elemento tassativo nello studio degli indici di fluid responsiveness. In studi precedenti l'ecografia è stata usata anche come metodo non invasivo, indolore e ampiamente disponibile per il monitoraggio continuo (beat-to-beat) della variazione di SV. In questi studi è stato misurato l'integrale velocità-tempo aortico (VTI) e la sua variazione percentuale (Δ VTI) nello stesso soggetto, prima e dopo una somministrazione di fluidi. Δ VTI è stata utilizzata come surrogato della variazione della gittata sistolica (Pereira de Souza Neto et al., 2011; Brun et al., 2013; de Oliveira et al., 2016). Nell'indagine spettrale Doppler di un flusso pulsatile e accelerato, il VTI (espresso in cm) corrisponde all'integrale sotto la curva velocità-tempo e rappresenta la lunghezza coperta dal flusso di eiezione sistolica nel tempo. Studi precedenti hanno mostrato un'elevata correlazione tra la variazione di VTI, misurata tramite ecocardiografia transtoracica (TTE) e la variazione di SV, misurata con metodi invasivi, nello stesso soggetto umano (Lewis et al., 1984; Nguyen et al., 2006).

Gli indici dinamici di precarico, quali la variazione di pressione sistolica (SPV), la variazione della velocità di picco del flusso aortico (Δ Vpeak) e la distensibilità della vena cava caudale (CVCDI), consentono il monitoraggio beat-to-beat del paziente e si sono dimostrati essere predittori affidabili di fluid responsiveness in soggetti sotto anestesia e ventilati meccanicamente (CMV) (Gan et al, 2013; Rabozzi e Franci, 2014; Desgranges et al., 2015). Questi indici sono generati dall'interazione continua tra la ventilazione meccanica e il sistema cardiovascolare (Marik et al., 2009) che porta a variazioni cardiocircolatorie tra la fase inspiratoria e la fase espiratoria della CMV.

Durante la fase inspiratoria della ventilazione meccanica, si instaura una pressione positiva a livello mediastinico che porta ad una diminuzione del ritorno venoso al cuore e determina quindi una diminuzione della gittata sistolica a livello di ventricolo destro. Tale riduzione della gittata è proporzionale alla magnitudine dell'ipovolemia e diventa evidente nella parte sinistra del cuore dopo due o tre battiti (che corrispondono al tempo di transito vascolare polmonare). Durante l'insufflazione si osserva un aumento transitorio della pressione sanguigna sistolica e del flusso sanguigno aortico (Figura 4.1, Figura 4.2) e un aumento del diametro della vena cava caudale (Figura 4.4) (Jardin et al., 1983; Pinsky, 1997; Viellard-Baron A 2003). La letteratura riguardante l'utilizzo di questi indici dinamici come predittori della reattività ai fluidi nei cani è relativamente scarsa e incompleta. Recentemente, SPV è stato studiato in cani anestetizzati con CMV a 8 cmH₂O di pressione delle vie aeree ed è stato dimostrato essere un buon predittore della reattività ai fluidi (Rabozzi e Franci, 2014). In questo studio la fluid responsiveness è stata predefinita come un aumento di Δ VTI pari o superiore al 15% a seguito della somministrazione di fluidi. Lo scopo dello studio è di valutare se la misurazione di SPV, Δ V_{peak} e dell'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI), in cani anestetizzati e ventilati meccanicamente, possono predire la risposta cardiocircolatoria del soggetto prima della somministrazione di un bolo di fluidi.

4. Materiali e Metodi

4.1 Preparazione del paziente e misurazioni

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova (Protocollo N. 2422824). I 24 cani inclusi nello studio sono di proprietà di privati che si sono rivolti all' Ospedale Didattico Veterinario (OVUD) dell'Università degli Studi di Padova per chirurgie elettive. Ogni proprietario ha acconsentito ad includere il proprio animale nello studio tramite la firma del consenso informato. Prima di procedere, tutti i soggetti dello studio sono stati sottoposti a visita clinica preoperatoria per la valutazione dello stato fisico generale, e ad analisi del sangue comprendenti PCV, emoglobina, proteine plasmatiche totali, creatinina, urea ed elettroliti. I cani che sulla base dell'anamnesi patologica remota, della sintomatologia clinica o degli esami collaterali, presentavano patologie cardiocircolatorie, disturbi del ritmo cardiaco, patologie toraciche, patologie sistemiche o comorbidità, sono stati esclusi dallo studio. Sono stati ugualmente esclusi i cani di età inferiore a 12 mesi, gli animali con temperamento tale da precludere l'utilizzo di un protocollo anestesiológico standard e i soggetti i cui proprietari non hanno aderito a partecipare al protocollo sperimentale o non hanno firmato il consenso informato.

In seguito è stata effettuata la preparazione del paziente: è stato inserito un catetere venoso periferico a livello di vena cefalica ed è stata indotta l'anestesia generale con Fentanyl (Fentanest; Pfizer, Latina, Italy) somministrato a 0.003 mg/kg, seguito da Propofol (Vetofol; Norbrook, Carlisle, UK) somministrato ad effetto. Posto in decubito laterale sinistro, ogni cane è stato intubato utilizzando un tubo endotracheale cuffiato che è stato successivamente connesso al circuito rotatorio della macchina anestetica (ADU, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). La ventilazione meccanica controllata (CMV) è iniziata immediatamente e il volume tidale è stato impostato in modo tale da mantenere una pressione di picco inspiratorio (PIP) di 10 cmH₂O. Non è stata applicata alcuna pressione positiva di fine espirazione (PEEP) o pausa inspiratoria. Il mantenimento del piano anestesiológico è avvenuto a regime di Total Intravenous Anesthesia (TIVA) tramite infusione di propofol (18–25 mg/kg/h) per mezzo di una

pompa siringa (3500, Graseby, Watford, UK). La frequenza respiratoria è stata impostata in modo tale da mantenere la pressione parziale di fine espirazione dell'anidride carbonica (PE'CO₂) tra i 4.6 e i 6 kPa. La concentrazione di ossigeno inspirato è stata fissata tra il 35% e il 40%.

Durante l'intera procedura è avvenuto il monitoraggio continuo delle condizioni e dei parametri vitali e anestetici di ogni paziente per mezzo di un monitor multiparametrico Datex AS/5 (AS/5, Datex-Ohmeda). I parametri monitorizzati in ogni cane comprendevano: la funzionalità cardiaca tramite elettrocardiografia (con 3 derivazioni), saturazione di ossigeno nel sangue tramite pulsossimetro, temperatura rettale, pressione parziale dell'anidride carbonica nell'aria espirata con capnografia (side-stream system) e spirometria con pitot tube. Il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa è avvenuto utilizzando un catetere arterioso periferico posizionato a livello dell'arteria dorsale plantare e connesso ad un trasduttore mantenuto all'altezza dell'atrio cardiaco destro. Il trasduttore di pressione arteriosa è stato azzerato al valore della pressione atmosferica ed è stato collegato al monitor multiparametrico. Sul monitor era presente sia l'onda pressoria che il suo valore numerico e, per verificare l'efficienza della linea di monitoraggio nella trasmissione accurata e precisa del segnale pressorio, e quindi l'attendibilità dei dati rilevati, è stato utilizzato lo "square wave test" o test dell'onda quadra.

Reso stabile il piano anestesilogico, dopo aver verificato che il cane si fosse completamente adattato alla ventilazione meccanica e constatando l'assenza di atti inspiratori spontanei sul tracciato spirometrico, sono state determinate le pressioni arteriose sistoliche massima e minima (SAPmax e SAPmin). Queste pressioni sono state misurate durante tre cicli respiratori, utilizzando la funzione "wedge pressure" dal menu del monitor Datex-Ohmeda AS/5, che permette di catturare il tracciato della pressione arteriosa come presentato da Rabozzi e Franci (2014). Una volta bloccata l'immagine sullo schermo, appare una linea di misurazione orizzontale che l'operatore è libero di muovere grazie all'opportuna manopola per ottenere i valori di SAPmax e SAPmin (Figura 4.1). Per calcolare la SPV è stata utilizzata la media dei valori ottenuti dalle misurazioni effettuate su tre cicli respiratori consecutivi:

$$SPV (\%) = (SAPmax - SAPmin) / ([SAPmax + SAPmin] / 2) \times 100$$

La Systolic Pressure Variation può essere espressa in percentuale secondo l'equazione riportata (Perel et al., 1987) oppure può essere espressa in mmHg come la differenza tra SAPmax e SAPmin.

Utilizzando l'ecografo con una sonda phased-array alla frequenza di 4-8 MHz (Z One Ultra, Zonare Mountain View, CA) sono state misurate la massima e la minima velocità del flusso arterioso aortico ($V_{peak\ max}$ e $V_{peak\ min}$) e l'integrale velocità/tempo (VTI). Le misurazioni sono state eseguite durante tre cicli respiratori consecutivi. Per l'acquisizione di V_{peak} e VTI è necessario che il fascio ultrasonografico Doppler sia parallelo al flusso sanguigno, per questo motivo è stato utilizzato un approccio subxifoideo diaframmatico-epatico o sottocostale standard ad asse lungo o trasverso (il trasduttore è ruotato in senso orario in modo tale da avere il marker a ore 6.00). Tale proiezione permette la visualizzazione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (LVOT) e dell'aorta consentendo di ottenere tracciati Doppler pulsati (pulsed-wave, PW-Doppler) su tre cicli respiratori (Figura 4.2). Come punti di riferimento per le misurazioni di V_{peak} sono stati identificati ed utilizzati la valvola aortica e l'annulus aortico e per calcolare ΔV_{peak} sono stati impiegati i valori medi nella seguente equazione (Feissel et al., 2001):

$$\Delta V_{peak} (\%) = (V_{peak\ max} - V_{peak\ min}) / ([V_{peak\ max} + V_{peak\ min}] / 2) \times 100.$$

L'integrale velocità/tempo (l'area sotto la curva della velocità in funzione del tempo) è stato anch'esso misurato durante tre cicli respiratori consecutivi (Figura 4.3). ΔVTI espresso in percentuale è stato calcolato con la seguente equazione:

$$\Delta VTI (\%) = ([VTI\ after\ volume\ expansion - VTI\ before\ volume\ expansion] / VTI\ before\ volume\ expansion) \times 100$$

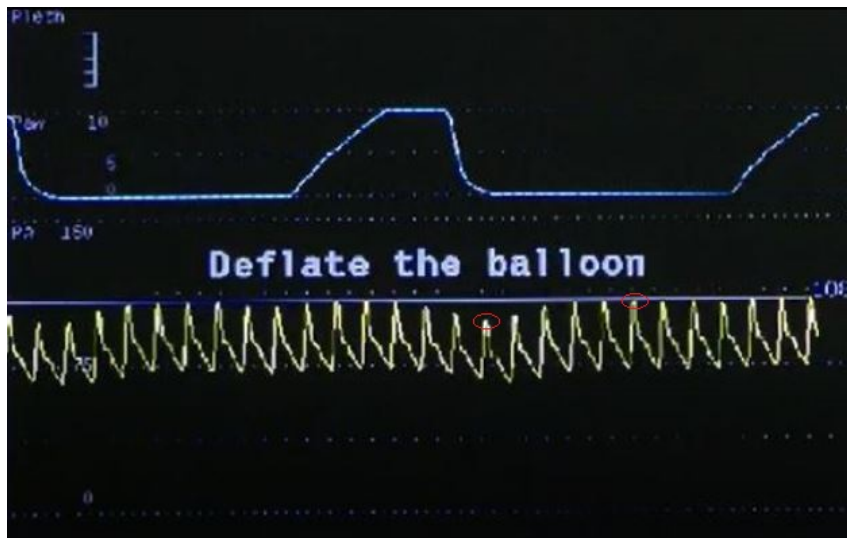


Fig. 4.1: Determinazione di SAPmax e SAPmin, le pressioni arteriose massime e minime sono state misurate durante tre cicli respiratori utilizzando la funzione "wedge pressure" dal menu del monitor Datex-Ohmeda AS/5. Sul tracciato della pressione arteriosa appare la linea di misurazione orizzontale che l'operatore è libero di muovere per ottenere i valori di SAPmax e SAPmin. Per calcolare la SPV è stata utilizzata la media dei valori ottenuti dalle misurazioni effettuate su tre cicli respiratori consecutivi e SPV è stata espressa come la differenza tra SAPmax e SAPmin divisa per la media dei due valori.

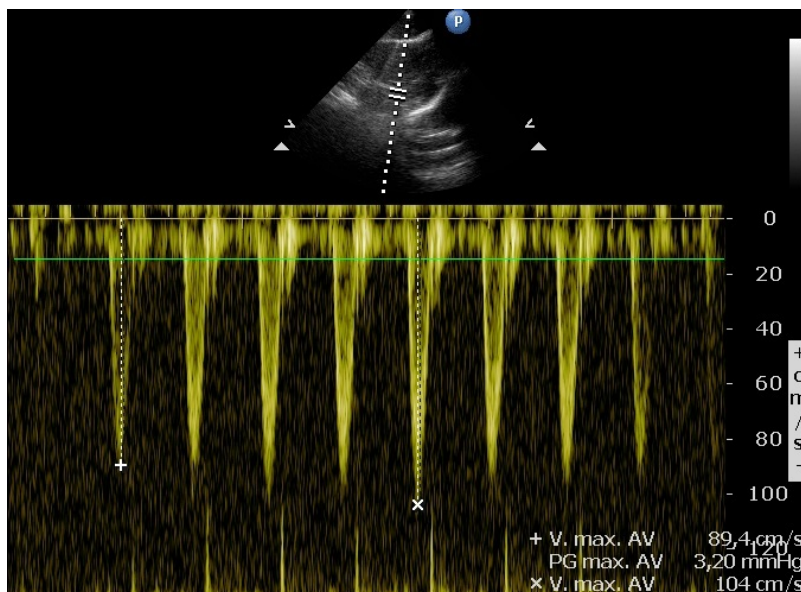


Fig. 4.2: L'approccio subxifoideo diaframmatico-epatico o sottocostale standard ad asse lungo o trasverso permette di visualizzare il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) e l'aorta. L'immagine rappresenta il tracciato Doppler della velocità del flusso arterioso aortico (Vpeak) prima di somministrare al soggetto il bolo di fluidi. Sono state identificate e misurate Vpeak max e Vpeak min durante tre cicli respiratori consecutivi ed è stato poi calcolato ΔV_{peak} come la differenza tra Vpeak max e Vpeak min divisa per la media dei due valori.

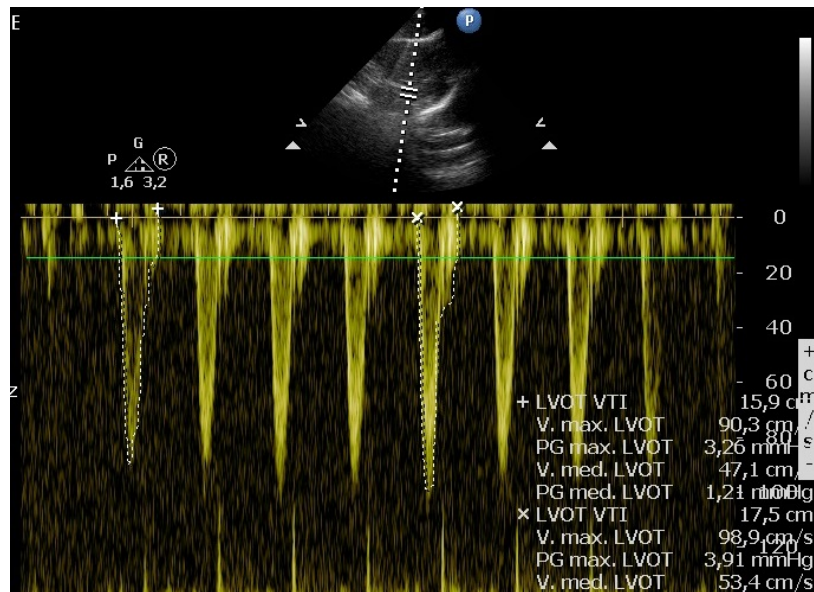


Fig. 4.3: L'immagine rappresenta il tracciato Doppler dell'integrale velocità/tempo (VTI) che è stato misurato durante tre cicli respiratori consecutivi. Δ VTI espresso in percentuale è stato calcolato come la differenza tra VTI dopo l'espansione volumetrica e VTI prima dell'espansione, divisa per il VTI misurato prima della somministrazione del bolo di fluidi.

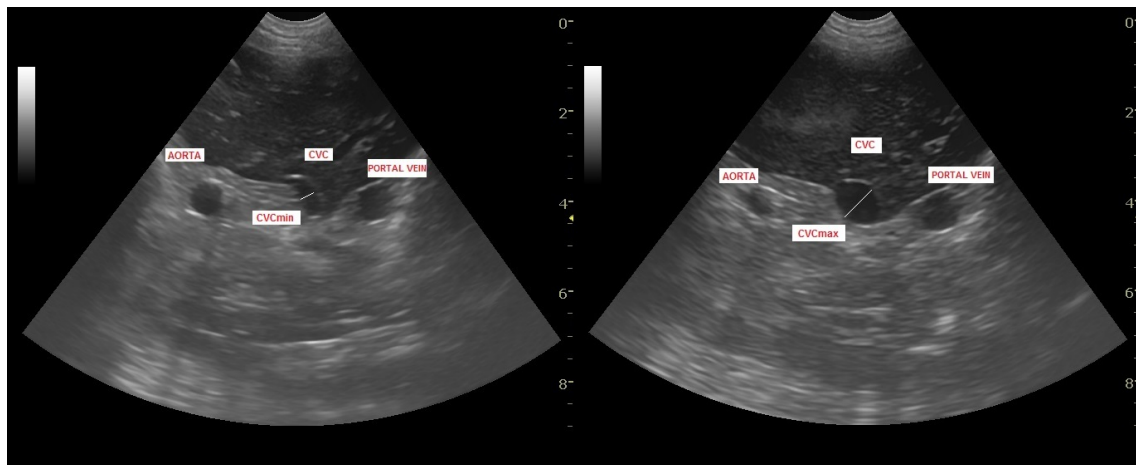


Fig. 4.4: Immagini ecografica del fegato a livello della porta hepatis ottenuta con approccio trasverso intercostale. La figura mostra la misurazione ecografica di CVCmin e CVCmax durante un singolo ciclo respiratorio. CVCDI è calcolata come la differenza tra CVCmax e CVCmin divisa per la media dei due valori.

L'immagine ecografica della vena cava caudale (CVC) è stata ottenuta usando una sonda micro-convex a 4-9 MHz (Z One Ultra, Zonare Mountain View, CA). Per l'acquisizione di un'opportuna immagine della *porta hepatis* è stato utilizzato un piano di scansione trasversale (lateral short axis) a livello del 10°-12° spazio intercostale, alcuni centimetri ventralmente alla colonna vertebrale. La finestra ecografica scelta è comunemente utilizzata in veterinaria per l'esame ecografico del fegato e permette di visualizzare in sezione trasversale l'aorta a sinistra, la CVC al centro e la vena porta a destra dell'immagine (Figura 4.4). I tre vasi possono inoltre essere distinti per la loro pulsatilità. Ecograficamente la vena porta presenta un flusso costante e un aspetto non pulsatile, la CVC ha una pulsatilità influenzata maggiormente dal ciclo respiratorio e l'aorta presenta una pulsatilità accentuata ed influenzata dal ciclo cardiaco. L'operatore ha evitato di applicare una pressione eccessiva al trasduttore per impedire la formazione di artefatti durante la misurazione della CVC e, una volta identificato l'asse minore della CVC, l'ha calcolato secondo l'approccio presentato da Meneghini et al. (2016). Il diametro massimo della CVC (CVCmax) e il diametro minimo (CVCmin) sono stati misurati dalle immagini registrate durante tre cicli respiratori consecutivi (Figura 4.4) e i valori medi sono stati utilizzati per calcolare l'indice di distensibilità della vena cava caudale (CVCDI) secondo la seguente equazione (Feissel et al., 2004):

$$CVCDI (\%) = (CVCmax - CVCmin) / [(CVCmax + CVCmin) / 2] \times 100$$

Il CVCDI è l'ammontare dell'aumento del diametro della vena cava caudale dopo un atto inspiratorio, la CVCmax è il diametro della vena cava misurato durante l'inspirazione e la CVCmin è il diametro della vena cava misurato durante l'espirazione. Successivamente è stato somministrato ad ogni cane oggetto dello studio un bolo di 5 mL / Kg di soluzione di Ringer Lattato per ottenere un'espansione del volume ematico. Per la somministrazione sono state utilizzate siringhe da 50 mL precaricate e la soluzione è stata infusa per via endovenosa nell'arco di un minuto. Un minuto più tardi sono stati nuovamente misurati e conservati parametri quali: la pressione sistolica, la traccia spettrale Doppler aortica e le immagini della vena cava caudale.

Tutte le misurazioni (prima e dopo l'espansione del volume ematico) sono state prese per tre cicli respiratori consecutivi e i valori medi sono stati registrati per le analisi statistiche e il calcolo degli indici emodinamici. La sincronizzazione delle misurazioni con le fasi inspiratorie ed espiratorie dei cicli respiratori è stata verificata tramite il controllo costante della traccia della pressione delle vie aeree e del capnogramma. Dopo aver ottenuto tutte le misure il cane è stato posizionato come necessario per eseguire la procedura chirurgica pianificata.

4.2 Analisi statistica

La normalità della distribuzione per ogni variabile continua è stata stimata tramite l'ispezione visiva dell'istogramma ed eseguendo il test Shapiro-Wilk. I dati non normalmente distribuiti sono stati espressi come intervallo mediano e interquartile (25°-75° percentili). Il Test Esatto di Fisher (per la verifica d'ipotesi) è stato utilizzato per i dati categorici. Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza e percentuale.

Assumendo che fosse necessario un aumento del 15% del VTI per la significatività clinica, i cani che presentavano un $\Delta\text{VTI} \geq 15\%$ dopo l'espansione volumetrica sono stati classificati come responders (R) e quelli che presentano un $\Delta\text{VTI} < 15\%$ sono stati classificati come non responders (NR).

Le curve ROC (Receiver Operating Characteristic), anche note come Relative Operating Characteristic, sono state disegnate per SPV, ΔVpeak e CVCDI per valutare la loro capacità di predire la reattività ai fluidi. Gli effetti dell'espansione volemica sui parametri emodinamici sono stati valutati utilizzando il test U di Mann-Whitney. Questo test non parametrico è usato per verificare, in presenza di valori ordinali provenienti da una distribuzione continua, se due campioni statistici indipendenti provengono dalla stessa popolazione e nel nostro caso è stato utilizzato per confrontare R e NR.

Il test non parametrico dei segni per ranghi di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare la frequenza cardiaca (HR) e la pressione arteriosa media (MAP) all'interno di ciascun gruppo (R e NR) prima e dopo l'espansione volemica. Un P-value $< 0,05$ è stato considerato significativo. Tutte le misurazioni sono state eseguite dallo stesso operatore (MB). Per determinare la variabilità intra-osservatore e inter-osservatore delle misure ecografiche è stata effettuata la ripetizione delle misure stesse (VTI, Vpeak e diametri CVC) in otto cani randomizzati. Tali misurazioni sono state eseguite dallo stesso operatore e da un secondo operatore. Il secondo osservatore era un esperto ecografista (CG).

5. Risultati

In questo studio sono stati inclusi 24 cani di cui 14 femmine e 10 maschi. L'età media dei pazienti era di 27 mesi con un range che spaziava dai 16 ai 52 mesi. Il peso variava dai 7.5 Kg ai 12.6 Kg con una media di 8.2 Kg. Tutti i cani sono stati ventilati ad una pressione di plateau di 10 cmH₂O e il volume tidale (VT) per Kg, ovvero il volume d'aria che entra o esce dall'apparato respiratorio durante ogni ciclo respiratorio, è stato mantenuto in un range compreso tra 13.8 mL e 15.4 mL con una media di 14 mL. In seguito alla somministrazione di un bolo di 5 mL / Kg di soluzione di Ringer Lattato, è avvenuta un'espansione volemica che ha indotto un aumento del VTI $\geq 15\%$ in 9 cani che sono quindi stati definiti *responders* (gruppo R). In 15 cani l'espansione volemica ha indotto un aumento del VTI $< 15\%$ e questi soggetti sono stati definiti *non responders* (gruppo NR).

Non sono state riscontrate differenze significative nelle caratteristiche di base tra i gruppi R e NR, come si può vedere in Tabella 1. Gli effetti dell'espansione del volume sui parametri emodinamici sono riassunti nella Tabella 2.

Prima dell'espansione volumetrica, la frequenza cardiaca, la pressione sistolica e la pressione arteriosa media non erano significativamente differenti tra i gruppi R e NR (Figura 5.1). SPV, ΔV_{peak} (Figura 5.2) e CVCDI (Figura 5.3) invece, erano più alti nel gruppo R rispetto al gruppo NR ($P < 0,001$, $P < 0,001$ e $P = 0,027$) prima dell'espansione del volume ematico. Differenze significative sono state riscontrate in HR e MAP confrontando i valori basali e quelli successivi alla VE nel gruppo R e NR ($P = 0,004$ per HR nel gruppo R; $P = 0,009$ per HR nel gruppo R; $P = 0,029$ per MAP nel gruppo R; $P = 0,008$ per MAP nel gruppo R). Le aree sotto le curve ROC di SPV, ΔV_{peak} e CVCDI erano rispettivamente 0.91 (CI 0.73-0.99, $P < 0.001$), 0.95 (CI 0.77-1; $P < 0.001$) e 0.78 (CI 0.56-0.92; $P = 0.015$). I migliori valori di cut-off sono stati il 6,7% per la SPV (sensibilità 77,78% ; specificità 93,33%), 9,4% per ΔV_{peak} (sensibilità 88,89% ; specificità 100%) e 24% per CVCDI (sensibilità 77,78% ; specificità 73,33%). Per VTI, V_{peak} e i diametri di CVC, le variabilità inter-osservatore (esprese come errori percentuali medi e SDs) erano rispettivamente $3,8 \pm 3\%$, $3,5 \pm 3,2\%$ e $5,7 \pm 4,6\%$ e la variabilità intra-osservatore era $5,5 \pm 4\%$, $4,8 \pm 3,7\%$ e $6 \pm 3,8\%$ rispettivamente.

| | Total | R | NR | P-value |
|--|---|---|--|---------|
| No. of dogs | 24 | 9 | 15 | |
| Sex (male/female) | 10/14 | 4/5 | 6/9 | 0.280* |
| Age (months) | 27 (16–52) | 26 (18–48) | 30 (16–52) | 0.627** |
| Weight (kg) | 8.2 (7.5–12.6) | 9.2 (6.8–11.8) | 7.8 (7.2–12.6) | 0.572** |
| Type of surgery (No.) | Ovariectomy (10) Orthopaedic surgery (TPLO) (9) Skin surgery (5) | Ovariectomy (3) Orthopaedic surgery (TPLO) (4) Skin surgery (2) | Ovariectomy (7) Orthopaedic surgery (TPLO) (5) Skin surgery (3) | |
| TV/kg (mL/kg) | 14 (13–15) | 13 (12–16) | 14 (13–15) | 0.912** |
| Respiratory rate (breaths/min) | 14 (12–14) | 14 (12–14) | 14 (12–14) | 1** |
| Plateau pressure (cmH ₂ O) | 10 | 10 | 10 | |
| I:E ratio | 1:2 | 1:2 | 1:2 | |

Tabella 1: Caratteristiche basali dei cani. I dati non normalmente distribuiti sono stati espressi come intervallo mediano e interquartile (25°-75° percentili) o numeri.

R = Responders; NR = Non-responders; TV = Volume Tidalico; TPLO = Tibial plateau levelling osteotomy

*Fisher's exact test; **Mann-Whitney U test

| Group | Before fluid challenge | | P-value* | After fluid challenge | | P-value* |
|-----------------------|------------------------|---------------|----------|-----------------------|---------------|----------|
| | R | NR | | R | NR | |
| Dogs (No.) | 9 | 15 | | 9 | 15 | |
| HR (beats/min) | 91 (76–105) | 78 (65–90) | 0.089 | 81 (70–98) | 75 (60–83) | 0.473 |
| SAP (mmHg) | 98 (96–101) | 110 (94–112) | 0.189 | 105 (101–108) | 114 (102–118) | 0.220 |
| DAP (mmHg) | 58 (57–63) | 54 (50–62) | 0.262 | 61 (60–76) | 55 (50–62) | 0.083 |
| MAP (mmHg) | 71 (70–72) | 71 (68–79) | 1 | 74 (74–77) | 76 (70–79) | 0.881 |
| SPV (%) | 6.9 (6.8–7.1) | 5.2 (4.5–6.3) | <0.001 | 2.9 (2.2–3.4) | 4.4 (3.8–5.6) | 0.003 |
| ΔV_{peak} (%) | 11 (10.7–12.2) | 7.3 (6.3–8.9) | <0.001 | 6.8 (4–7.5) | 7 (4.6–8.3) | 0.929 |
| CVCDI (%) | 33 (30–38) | 21 (19–30) | 0.027 | 25 (15–30) | 19 (12–22) | 0.220 |

Tabella 2: Parametri emodinamici nel gruppo R e nel gruppo NR, prima e dopo l'espansione volumetrica. I dati non normalmente distribuiti sono stati espressi come intervallo mediano e interquartile (25°-75° percentili) o numeri.

R = Responders; N = Non-responders; HR = Heart rate; SAP = Systolic arterial pressure; DAP = Diastolic arterial pressure; SPV = Systolic arterial Pressure; ΔV_{peak} = Aortic flow peak velocity variation; CVCDI = Caudal vena cava distensibility index

*Mann-Whitney U test

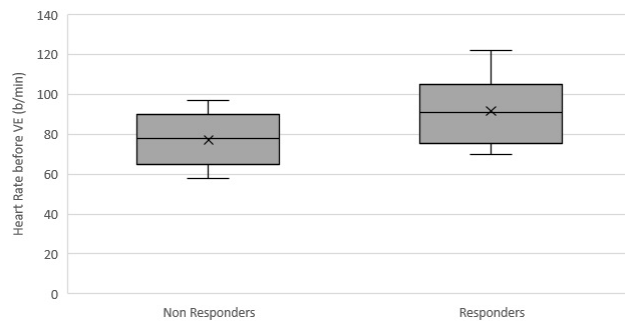


Fig. 5.1: Box-plot rappresentativi della frequenza cardiaca (HR) e della pressione arteriosa media (MAP) prima della VE ottenuta con la somministrazione del bolo di soluzione di ringer lattato. Non sono presenti differenze significative tra il gruppo dei soggetti responders e i soggetti non responders.

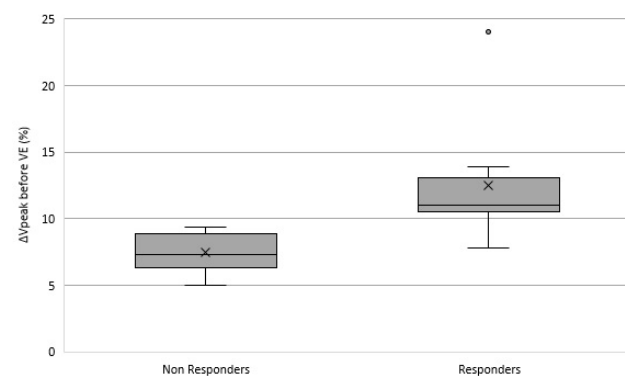
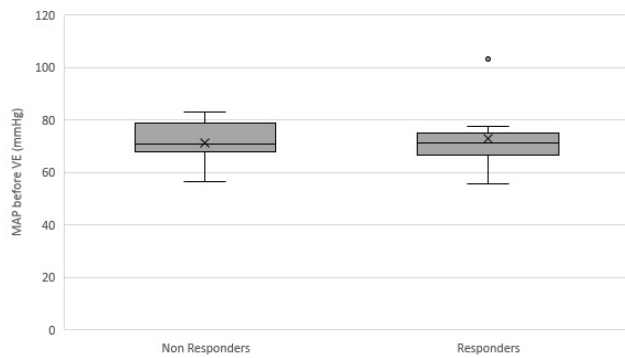


Fig. 5.2: Rappresentazione grafica (box-plot) comparativa dei valori percentuali di ΔV_{peak} riscontrati nel gruppo responders e non responders prima di VE. La differenza è significativa, ΔV_{peak} è più elevato nel gruppo R.

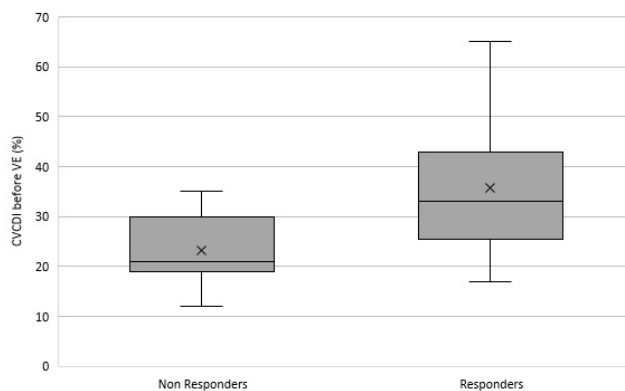


Fig. 5.3: Rappresentazione grafica (box-plot) comparativa dei valori percentuali di CVCDI riscontrati nel gruppo responders e non responders prima di VE. La differenza è significativa, CVCDI è più elevato nel gruppo R.

6. Discussione

Al meglio delle conoscenze degli autori, questo è il primo studio che dimostra che gli indici dinamici di precarico ΔV_{peak} e CVCDI possono prevedere la risposta del paziente alla somministrazione di un bolo di fluidi in cani adulti anestetizzati sottoposti a ventilazione meccanica. Gli indici dinamici sono così chiamati perchè sono il risultato dell'interazione continua tra la ventilazione meccanica e il sistema cardiovascolare (Marik et al., 2009). La valutazione e regolazione del volume intravascolare del paziente è una delle sfide più difficili in medicina d'urgenza e terapia intensiva. Numerosi studi (Michard et Teboul, 2002; Osman et al., 2007; Marik et al., 2009) hanno dimostrato che gli indici emodinamici statici di precarico tradizionalmente utilizzati si sono rivelati essere inaffidabili come predittori di fluid responsiveness. È molto importante misurare e valutare gli indici dinamici prima di eseguire un'espansione volemica, perchè permettono di prevedere l'eventuale aumento di gittata cardiaca a seguito della VE, diminuendo la possibilità di indurre ipervolemia. L'overload di fluid nel postoperatorio, infatti, può causare un significativo aumento della morbilità e della mortalità in pazienti critici (Lowell et al., 1990). I risultati ottenuti con questo studio suggeriscono la possibilità di un'applicazione clinica degli indici dinamici analizzati.

I cani che presentano valori degli indici dinamici superiori alla soglia proposta sono denominati precarico-dipendenti e hanno elevate probabilità di aumentare la gittata sistolica a seguito della somministrazione di fluidi. Al contrario, i soggetti che presentano valori inferiori rispetto alla soglia, non possono essere definiti precarico-dipendenti e hanno una probabilità minore di ottenere un aumento della gittata sistolica. I valori di cut-off per SPV, ΔV_{peak} e CVCDI trovati in questo studio hanno sensibilità e specificità accettabili per essere considerati predittivi della responsività ai fluidi. Tuttavia i pazienti con valori degli indici dinamici vicini al cut-off possono rispondere in modo diverso da quello previsto. Questi pazienti si trovano nella cosiddetta "zona grigia", la suddivisione binaria "in bianco o nero", infatti, spesso non si adatta alla realtà della pratica clinica o di screening (Coste et Pouchot, 2003).

Com'è stato proposto negli esseri umani (Feissel et al., 2001; Feissel et al., 2004; Barbier et al., 2004; Pereira de Souza Neto et al., 2011), tutti e tre gli indici testati in questo studio possono essere utilizzati per predire la risposta ai fluidi in un cane anestetizzato e ventilato meccanicamente. Il ΔV_{peak} si è però dimostrato essere il miglior indice predittivo tra i tre analizzati. Infatti, quando gli altri parametri (frequenza cardiaca, diametro dell'annulus aortico) sono abbastanza stabili nel breve termine, ΔV_{peak} è influenzato solamente dalle variazioni del precarico. Inoltre la compliance arteriosa ha una minore influenza su questo indice rispetto ad altri indici dinamici (Durand et al., 2008). La velocità del flusso a livello aortico (V_{peak}) può essere anche componente primaria del VTI, soprattutto quando il tempo di eiezione del ventricolo sinistro è breve. In questo studio CVCDI si è dimostrato essere il peggior indice di risposta ai fluidi. Una spiegazione di ciò potrebbe essere che, durante la ventilazione meccanica, la misura di CVCDI può essere influenzata dai movimenti della regione soggetta ad ecografia, che possono portare ad errori di misurazione. L'operatore ha evitato di applicare una pressione eccessiva al trasduttore dell'ecografo per impedire la formazione di artefatti durante la misurazione della CVC ma la scansione ecografica della vena cava nei cani, in alcuni soggetti, può essere difficoltosa e ciò potrebbe essere stata un'ulteriore fonte di errore. Con la finestra ecografica di visualizzazione scelta e in situazione di normovolemia o leggera ipovolemia, la CVC appare lievemente ellittica (Nelson et al., 2010) e ciò permette di identificare un asse maggiore e un asse minore. Per una corretta rilevazione è importante verificare che l'asse maggiore e l'asse minore della CVC siano perpendicolari alla parete del vaso e tra di loro. L'asse minore è quello utilizzato per la valutazione della CVC poichè, rispetto all'asse maggiore, presenta una maggiore variabilità in relazione allo stato volemico del paziente (Kosiak et al., 2008) e tale asse è stato calcolato secondo l'approccio presentato da Meneghini et al. (2016).

Secondo Chemla et al. (1998) SPV sembra essere proporzionale alla gittata sistolica ventricolare sinistra e inversamente correlato alla compliance arteriosa che va quindi ad influenzare questo indice di fluid responsiveness. Sulla base di questo studio SPV può essere considerato un ottimo predittore della responsività ai fluidi. Questo è il

primo studio che esamina SPV come indice di reattività ai fluidi utilizzando la misura di SV o un suo surrogato (VTI). È stata osservata un'importante differenza nella risposta delle variabili tra questo studio e gli studi effettuati in precedenza sul SPV. Per questo motivo non sorprendentemente sono stati identificati due diversi valori di cut-off: 4,5% contro il 6,7%. Il valore di cut-off più elevato trovato in questo studio può essere parzialmente spiegato con l'utilizzo di una pressione di ventilazione più elevata (8 cmH₂O negli studi precedenti contro 10 cmH₂O utilizzati in questo studio). Vari studi hanno dimostrato che una maggiore pressione delle vie aeree è associata ad un maggiore valore di cut-off che consente la discriminazione tra i pazienti responders e quelli non responders (Da Silva Ramos et al., 2011; Michard, 2005). Nonostante i reports suggeriscano che la pulse pressure variation (PPV) sia un indice più preciso (Yang et Du, 2014), nella pratica veterinaria clinica, è raro avere dei monitor che possano fornire i valori degli indici dinamici al medico veterinario. Per misurare tali indici è necessario utilizzare la modalità presentata da Rabozzi e Franci (2014) e utilizzata anche in questo studio, ma tale modalità richiede già abbastanza tempo per il calcolo di SPV. La valutazione della variazione della PPV richiede il doppio delle misurazioni manuali rispetto alla valutazione di SPV e ciò porterebbe ad una dilatazione del tempo di misurazione e quindi di reazione, che in situazioni di emergenza clinica il medico veterinario non si può permettere. Nel nostro studio, confrontando i due gruppi (R e NR), non sono state trovate differenze significative tra HR e MAP. Inoltre, all'interno di ciascun gruppo, sono state riscontrate differenze parimenti significative confrontando i valori basali di HR e MAP con quelli ottenuti dopo la somministrazione del bolo di fluidi. Ciò implica che i monitoraggi della pressione sanguigna o della frequenza cardiaca non possono essere considerati metodi affidabili per valutare la precarica dipendenza di un soggetto anestetizzato e ventilato meccanicamente. Gli indici dinamici considerati in questo studio si basano sulle interazioni cicliche tra cuore e polmoni dovute alla ventilazione meccanica e la portata delle loro variazioni è proporzionale alla magnitudine dell'ipovolemia (Michard, 2005). La ventilazione meccanica a pressione positiva di fine espirazione (PEEP), come qualsiasi altra manovra ventilatoria passiva o attiva, condiziona principalmente la

funzionalità cardiaca modificando il volume polmonare e la pressione intratoracica. La fase inspiratoria della ventilazione a pressione positiva determina una diminuzione sia del ritorno venoso a livello di CVC che del precarico ventricolare (Pinsky, 1997; Luecke et Pelosi, 2005). Da questo punto di vista la ventilazione meccanica stessa può essere considerata come uno stimolo volemico ritmico. Per questo motivo i suddetti indici di precarico sono migliori predittori della reattività ai fluidi in soggetti completamente adattati alla ventilazione meccanica perché tutti gli aspetti del ciclo respiratorio sono predeterminati e sono mantenuti costanti ad ogni respiro. In questo studio il VTI è stato misurato come surrogato dello SV, sia prima che in seguito all'espansione del volume ematico, per valutare la variazione di SV nello stesso soggetto. In diversi studi effettuati sull'uomo, la VTI è stata usata come surrogato dello SV per misurare la variazione dell'eiezione ventricolare sinistra (Pereira de Souza Neto et al., 2011; Brun et al., 2013; de Oliveira et al., 2016). Nella medicina veterinaria, questo tipo di approccio per monitorare la funzione cardiovascolare ha diversi vantaggi sia in ambito clinico che sperimentale, permette infatti un monitoraggio non invasivo beat-to-beat di SV senza che il paziente debba subire ulteriori dolori o fastidi.

Questo studio presenta alcune limitazioni. Il lettore dovrebbe tener presente che i valori di cut-off trovati per ΔV_{peak} , CVCDI e SPV sono di rilievo solo nell'ambito clinico presentato. Sono stati inclusi in questo studio solo soggetti sani. Considerando una popolazione differente, la pressione delle vie aeree e il protocollo anestetico avrebbero sostanzialmente modificato i nostri risultati. Inoltre, la variazione del 15% di VTI utilizzata in questo studio per identificare un soggetto responder è stata adottata come valore soglia perché è la più utilizzata nella letteratura umana. Un valore soglia diverso della variazione di VTI avrebbe ovviamente mutato i nostri risultati. Tuttavia, non esistono evidenze convincenti che sostengano l'utilizzo di questi o altri valori soglia in termini di outcome nei pazienti umani (Benes et al., 2014; MacDonald et al., 2015). Durante la maggior parte delle procedure chirurgiche, il monitoraggio di ΔV_{peak} o CVCDI non è possibile dal punto di vista pratico a causa del posizionamento errato del paziente o delle difficoltà di accesso all'area del corpo specifica per una corretta scansione ecografica. La SPV invece può essere facilmente utilizzata durante il periodo

intraoperatorio. In alcuni cani può essere difficile ottenere una buona immagine della CVC a causa dell'interposizione ritmica dei polmoni, e nei cani con torace largo e profondo, può essere difficile valutare sia ΔV_{peak} che CVCDI. Nella registrazione della variazione del flusso aortico (ΔV_{peak}) con scansione Doppler transtoracica, non può essere completamente esclusa la formazione di artefatti dovuti al movimento della parete toracica durante il ciclo ventilatorio. In quest'ottica bisogna sottolineare che la via transesofagea è meno influenzata dal ciclo respiratorio (Feissel et al., 2001; Monnet et al., 2005). Per ottenere una migliore standardizzazione degli indici analizzati e ridurre al minimo la variabilità intersoggetto dovuta alla differente conformazione e quindi alla diversa compliance toracica dei pazienti, sarebbe stato opportuno misurare la pressione esofagea. Il corpo dell'esofago è essenzialmente una struttura passiva in grado di trasmettere la pressione dallo spazio pleurico adiacente (Ppl) al catetere a palloncino (Mead et al., 1955) posizionato a livello esofageo secondo la tecnica illustrata da Milic-Emili J (1984). Durante la ventilazione meccanica, al contrario di quella spontanea, nella fase inspiratoria aumenta la pressione intratoracica e di conseguenza anche la pressione venosa centrale. Il diametro della vena cava caudale è influenzato in particolare dalla pressione mediastinica e questa pressione, a parità di volume tidale impostato, varia a seconda della compliance toracica del soggetto. Per ottenere degli indici più standardizzati ed indipendenti dalla variabilità intersoggetto, si sarebbe potuta monitorare e mantenere costante la pressione a livello mediastinico variando la pressione di ventilazione al bisogno.

L'uso di indici dinamici di risposta ai fluidi nel cane potrebbe promuovere in questa specie una gestione della fluidoterapia maggiormente orientata "al bisogno". Tuttavia, l'assunzione che si possa ottenere un miglioramento dell'outcome perioperatorio nel cane semplicemente considerando determinati risultati ottenuti nell'uomo, può essere fuorviante. La conformazione toracica umana, ad esempio, è molto diversa da quella del cane. Inoltre, l'esito positivo dell'utilizzo clinico di questi indici è ancora questione di controversie anche nella letteratura della medicina umana (Benes et al., 2014; MacDonald et al., 2015) e ulteriori studi saranno necessari per valutare l'impatto di questi indici sull'esito perioperatorio nei cani.

7. Conclusioni

I risultati ottenuti in questo studio confermano che SPV, ΔV_{peak} e CVCDI sono parametri predittivi affidabili di fluid responsiveness in cani sani anestetizzati e ventilati meccanicamente. Nella gestione del paziente emodinamicamente instabile è auspicabile utilizzare un protocollo individualizzato e mirato alle necessità del singolo soggetto piuttosto che protocolli standard meno efficaci. L'utilizzo degli indici dinamici valutati promuove questo tipo di approccio. La valutazione ecografica di questi indici si è dimostrata essere una tecnica rapida, priva di rischi e dal costo minimo e ciò la rende un importante ausilio diagnostico nella gestione del protocollo fluidoterapico nel cane. La semplicità di questa tecnica permetterebbe al medico veterinario rianimatore di essere autonomo nella stabilizzazione del paziente critico. Questo studio suggerisce l'utilizzo dell'ecografia e dell'ecocardiografia come elemento fondamentale nell'approccio emodinamico a pazienti nel periodo perioperatorio o in emergenza, come già avviene in medicina umana (Dokainish et al., 2010).

In futuro sarebbe interessante estendere lo studio di questi indici dinamici di fluid responsiveness a soggetti cardiopatici, più suscettibili alle variazioni di precarico, e confrontare i risultati ottenuti con l'utilizzo di protocolli standard.

BIBLIOGRAFIA

Achar SK, Sagar MS, Shetty R, Gurudas Kini, Samanth J, Nayak C, Madhu V, & Shetty T. 2016. *Respiratory Variation in Aortic Flow Peak Velocity and Inferior Vena Cava Distensibility as Indices of Fluid Responsiveness in Anaesthetised and Mechanically Ventilated Children*. Indian Journal of Anaesthesia. 60 (2): 121-126.

Adelman RD & Solhang MJ. 2002. *Fisiopatologia dei liquidi corporei e terapia infusioneale*. in Nelson, Trattato di Pediatria. Edizioni Minerva Medica. XVI Ed.VII: 92-230.

Alam NH & Ashraf H. 2003. *Treatment of infectious diarrhea in children*. Paediatr Drugs. 5:151-65.

Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F & Vieillard-Baron A. 2004. *Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients*. Intensive Care Medicine 30, 1740-1746.

Benes J, Giglio M, Brienza N & Michard F. 2014. *The effect of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Critical Care 18, 584-594

Berne RM & Levy MN. 1990. Hemodynamics in *Principles of physiology*. St. Louis: CV Mosby. 245-254.

Boyd O, Grounds RM & Bennett ED. 1993. *A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients*. JAMA, Vol. 270, No 22.

Brandstrup B. 2006. *Fluid therapy for the surgical patient*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 20: 265–83.

Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur JP, Antonini F, Tourret M, Ortega D, Vellin A, Lefrant JY, et al. 2013. *Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with oliguria*. Intensive Care Medicine 39, 593-600.

Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, Gillebert TC & Housmans PR. 1985. *Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart*. Prog Cardiovasc Dis 28: 143-163.

Bundgaard-Nielsen M, Secher NH & Kehlet H. 2009. *Liberal vs. restrictive perioperative fluid therapy a critical assessment of the evidence*. England: Blackwell publishing. Vol. 53.

Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH & Kehlet H. 2007. *Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy*. Acta Anaesthesiol Scand. 51(3): 331-40.

Caramia G, Pompilio A, Ciuccarelli F & Moretti V. 2003. *Disidratazione e reidratazione. Attualità ed interventi terapeutici*. Progress In Nutrition. Vol.5, N.4: 299-313.

Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P & Rehm M. 2008. *A rational approach to perioperative fluid management*. Anesthesiology. 109: 723–40.

Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P & Lecarpentier Y. 1998. *Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans*. Am J Physiol (Heart Circ Physiol 43) 274: H500–H505.

Cianci V. 2012. L'ecografia come strumento operativo nella gestione integrata del paziente in emergenza-urgenza in *Ecografia in emergenza urgenza*. Torino: C.G. Edizioni medico scientifiche. 7-16.

Cilley RE, Scharenberg AM, Bongiorno PF, Guire KE & Bartlett RH. 1991. *Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia, and low cardiac output*. Journal of Surgical Research 51 (5): 425-433.

Coste J & Pouchot J. 2003. *A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests*. International Journal of Epidemiology 32, 304-313.

Da Silva Ramos FJ & Pontes Azevedo LC. 2010. *Hemodynamic and perfusion end points for volemic resuscitation in sepsis*. Shock (Augusta, Ga.) 34 Suppl 1 : 34-39.

Da Silva Ramos FJ, de Oliveira EM, Park M, Schettino GP & Azevedo LC. 2011. *Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study*. British Journal of Anaesthesia 106, 394-402.

De Oliveira OH, Freitas FG, Ladeira RT, Fischer CH, Bafi AT, Azevedo LC & Machado FR. 2016. *Comparison between respiratory changes in the inferior vena cava diameter and pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in postoperative patients*. Journal of Critical Care 34, 46-49.

Desgranges FP, Desebbe O, Pereira de Souza Neto E, Raphael D & Chassard D. 2015. *Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis*. Paediatric Anaesthesia 26, 37-47.

Diebel L, Wilson RF, 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.

Dokainish H, Nguyen J, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J & Lakkis N. 2010. *New, simple echocardiographic indexes for the estimation of filling pressure in patients with cardiac disease and preserved left ventricular ejection fraction.* Echocardiography, 27:946-953.

Durand P, Chevret L, Essouri S, Haas V & Devictor D. 2008. *Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children.* Intensive Care Medicine 34, 888-894.

Fan FC, Chen RY, Schuessler GB & Chien S. 1980. *Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog.* American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. Vol. 238 no. 4.

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

Feissel M, Michard F, Faller JP & Teboul JL. 2004. *The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy.* Intensive Care Medicine 30, 1834-1837.

Gan H, Cannesson M, Chandler JR & Ansermino JM. 2013. *Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review.* Anesthesia and Analgesia 117, 1380-1392.

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G & Pesenti A. 1995. *A trial of goal oriented hemodynamic therapy in critically ill patients.* New England Journal of Medicine. 333: 1025-1032.

Gerstle J, Shahul S & Mahmood F. 2010. *Echocardiographically Derived Parameters of Fluid Responsiveness.* International Anesthesiology Clinics. 48 (1): 37-44.

Grocott MPW, Mythen MG, & Tong JG. 2005. *Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults*. *Anesthesia & Analgesia* 100 (4): 1093-1106.

Hiroshi Ueyama & Sawami Kiyonaka. 2017. *Predicting the Need for Fluid Therapy- does Fluid Responsiveness Work?*. *Journal of Intensive Care* 5.

Holte K et Kehlet H. 2006. *Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery*. *J Am Coll Surg*. 202: 971-89.

Hoyt JD & Leatherman JW. 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.

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

Katz AM. 1977. Contractile proteins: mechanisms and control of the cardiac contractile process, series elasticity, active state, length-tension relationship and cardiac mechanism in *Physiology of the heart*. New York: Raven Press. 119-136.

Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot JJ & Cannesson M. 2008. *Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers*. *Critical Care*. 12: R37.

Kosiak W, Swieton D & Piskunowicz M. 2008. *Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound-preliminary study*. *Am J Emerg Med* 26 (3): 320-325.

Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC & Quinones MA. 1984. *Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window*. *Circulation* 70, 425-431.

Little WC & Downes TR. 1990. *Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance*. Prog Cardiovasc Dis 32: 273-290.

Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN & Bistrain BR. 1990. *Postoperative fluid overload: not a benign problem*. Critical Care Medicine; 18, 728-733.

Luecke T & Pelosi P. 2005. *Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output*. Critical Care 9, 607-621.

MacDonald N, Ahmad T, Kirk-Bayley J, Moppett I, Hinds CJ & Pearse RM. 2015. *Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the optimise trial*. British Journal of Anaesthesia 114, 598-604.

Marik PE, 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*. Crit Care Med 37 (9): 2642-2647.

Marik PE, Monnet X & Teboul JL. 2011. *Hemodynamic parameters to guide fluid therapy*. Annals of intensive care. 1:1.

Mead J, Mclroy MB, Selverstone NJ & Kriete BC. 1955. *Measurement of intraesophageal pressure*. J Appl Physiol;7(5):491-495.

Meneghini C, Rabozzi R, Franci P. 2016. *Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs*. American Journal of Veterinary Research 77, 137-143.

Michard F. 2005. *Changes in arterial pressure during mechanical ventilation*. Anesthesiology 103, 419-428; quiz 449-445.

Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y & Teboul JL. 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 & Teboul JL. 2002. *Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence*. Chest 121, 2000-2008.

Milic-Emili J. 1984. *Measurement of pressures in respiratory physiology: techniques in the life sciences*. Shannon, Ireland: Elsevier Scientific 1984:1-22.

Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR & Teboul JL. 2005. *Esophageal doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients*. Intensive Care Med 31:1195-1201.

Muller L, Bobbia X, Toumi M, Louart G, Molinari N, Ragonnet B, Quintard H, Leone M, Zoric L, & Lefrant JY. 2012. *Respiratory Variations of Inferior Vena Cava Diameter to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients with Acute Circulatory Failure: Need for a Cautious Use*. London, England. Critical Care. 16 (5): R188.

Natalini G et al. 2006. *Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial*. Anesth Analg. 103:1478 -84

Nelson NC, Drost WT, Lerche P & Bonagura JD. 2010. *Noninvasive estimation of central venous pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal venous diameter*. Veterinary Radiology & Ultrasound : The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association 51 (3): 313.

Nguyen HB, Losey T, Rasmussen J, Oliver R, Guptill M, Wittlake WA & Corbett SW. 2006. *Interrater reliability of cardiac output measurements by transcutaneous Doppler ultrasound: implications for noninvasive hemodynamic monitoring in the ED*. *The American Journal of Emergency Medicine* 24, 828-835.

Nichols WW, O'Rourke FO, Auolio AP, Yaginuma T, Murgo JP, Pepine CJ & Conti CR. 1987. Age-related changes in left ventricular arterial coupling in: Yin CP, ed. *Ventricular/Vascular coupling: clinical, physiological, and engineering aspects*. New York: Springer-Verlag. 79-714.

Nichols WW & O'Rourke MF. 1990. Vascular impedance in *Blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. 3rd . Philadelphia: Lea & Febiger. 283-329.

Opie LH. 1991. Intracellular calcium fluxes and sarcoplasmic reticulum in *The Heart: physiology and metabolism*. 2nd edition. New York: Raven Press. 127-146.

Opie LH. 1991. Ventricular function in *The Heart: physiology and metabolism*. 2nd edition. New York: Raven Press. 301-338.

Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C & Teboul JL. 2007. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical Care Medicine*. 35:64-8.

Paul RJ, Ferguson DG & Heiny JA. 1993. Muscle physiology: molecular mechanisms in: Spearlakis N, Banks RO, eds. *Physiology*. Little, Brown & Co. 189-208.

Parnia & Sam. 2017. *The Author Replies*. *Critical Care Medicine* 45 (3): e335.

Pereira de Souza Neto E, Grousseau S, Duflo F, Ducreux C, Joly H, Convert J, Mottolese C, Dailler F & Cannesson M. 2011. *Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic*

parameters and transthoracic echocardiography. British Journal of Anaesthesia 106, 856-864.

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 MR. 1997. *The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story.* Intensive Care Medicine 23, 493-503.

Rabozzi R & Franci P. 2014. *Use of systolic pressure variation to predict the cardiovascular response to mini-fluid challenge in anaesthetised dogs.* Veterinary Journal 202, 367-371.

Saunders WB. 1986. *Textbook of medical physiology.* London: Guyton AC. 158.

Schumacker PT & Cain SM. 1987. *The Concept of a Critical Oxygen Delivery.* Intensive Care Medicine 13 (4): 223-229.

Sherwood L, Klandorf H & Yancey PH. 2012. *Animal Physiology from genes to organisms.* 2nd edition. Belmont CA: Brooks/Cole Cengage Learning. 385-458.

Sjaastad ØV, Sand O & Hove K. 2010. Blood and its Functions in *Physiology of Domestic Animals.* 2nd edition. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 309-332.

Sjaastad ØV, Sand O & Hove K. 2010. The Cardiovascular System in *Physiology of Domestic Animals.* 2nd edition. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 355-424.

Sjaastad ØV, Sand O & Hove K. 2010. The Respiratory System in *Physiology of Domestic Animals.* 2nd edition. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. 426-464.

Starling EH & Visscher MB. 1926. *The regulation of the energy output of the heart.* J Physiol 62: 243-261.

Stephenson RB. 2005. Visione d'insieme dell'attività cardiovascolare, in *Manuale di fisiologia veterinaria*. Roma: Antonio Delfino editore. 110-22.

Stephenson RB. 2005. Cuore come pompa, in *Manuale di fisiologia veterinaria*. Roma: Antonio Delfino editore. 155-160.

Stephenson RB. 2005. Circolazione sistemica e polmonare, in *Manuale di fisiologia veterinaria*. Roma: Antonio Delfino editore. 169-80.

Suga H, Igarashi Y, Yamada O & Goto Y. 1985. *Mechanical efficiency of the left ventricle as a function of preload, afterload, and contractility.* Heart Vessels 1: 3-8.

Tuchschmidt J, Fried J, Astiz M & Rackow E. 1992. *Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock.* Chest 102 (1): 216-220.

Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S & Tavernier B. 2013. *Guidelines for Perioperative Haemodynamic Optimization.* Annales Françaises D'Anesthésie Et De Réanimation. 32 (10): e158.

Van der Hoeven JG & Olsman J. 1999. *Preoperative optimisation of oxygen delivery. intensive care moves into preventive medicine.* The Netherlands Journal of Medicine 54 (6): 213-214.

Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A & Jardin F. 2001. Influence of superior vena caval zone conditions on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology* 95:1083-1088.

Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, & Jardin F. 2003. *Cyclic Changes in Arterial Pulse during Respiratory Support Revisited by*

Doppler Echocardiography. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 168 (6): 671-676.

Vincent JL & De Backer D. 2004. *Il trasporto di ossigeno – la controversia sul trasporto di ossigeno*. Ed. Italiana. Intensive Care Med 1:4-10

Xu J, Ma L, Sun S, Lu X, Wu X, Li Z & Tang W. 2013. *Fluid resuscitation guided by sublingual partial pressure of carbon dioxide during hemorrhagic shock in a porcine model*. Shock, 39 (4):361-365.

Yang X & Du B. 2014. *Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis*. Critical Care 18, 650-663.

Zimmer & Heinz-Gerd. 2002. *Who Discovered the Frank-Starling Mechanism?* Physiology 17 (5): 181-184.

