



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA

Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie

TESI DI LAUREA IN MEDICINA VETERINARIA

**SOMMINISTRAZIONE DI ISOFLORANO CON UN
SISTEMA DI INFUSIONE TCI CLOSE LOOP PER
ANESTETICI VOLATILI IN UN CIRCUITO ROTATORIO
IN CAVALLI**

Relatore:

Dott. PAOLO FRANCI

Correlatore:

Dott. TOMMASO PILLA

Laureando:

ANDREA BERTAMINI

Matricola n. 521007/MV

ANNO ACCADEMICO 2008- 2009

INDICE

Ringraziamenti.....Pag V

Abstract.....Pag VI

Parte generale

Introduzione.....Pag 2

1. Storia dell'anestesia gassosaPag 4

2. Closed Loop Control system.....Pag 9

3. Assorbimento, distribuzione, eliminazione degli anestetici per inalazione

3.1 Fattori fisiologici e chimico-fisici del processo di assorbimento, distribuzione ed eliminazione degli anestetici per inalazione.....Pag 12

3.2 Variazioni legate al sistema di somministrazione.....Pag 13

3.3 La calce sodata.....Pag 14

3.4 Cinetica dell'equilibrio di ripartizione del gas anestetico tra alveolo e sangue (equilibrio gas A-a).....Pag 14

3.5 Solubilità.....Pag 16

3.6 Variazioni di ventilazione alveolare.....Pag 18

3.7 Dai polmoni agli organi periferici.....Pag 18

3.8 Cinetica dell'equilibrio di ripartizione del gas anestetico a livello dei vari organi.....Pag 19

3.9 Variazioni della gittata cardiaca.....Pag 20

3.10 Eliminazione polmonare degli anestetici per inalazione.....Pag 20

4. Meccanismo d'azione degli anestetici per inalazione

4.1 Teoria idrofila.....Pag 21

4.2 Teoria lipofila.....Pag 22

5. Evaporatori e metodiche di analisi degli anestetici alogenati

5.1 Gli evaporatori (o vaporizzatori).....Pag 23

5.2 Metodi di analisi degli anestetici per inalazione.....Pag 26

5.3 Spettometria di massa.....Pag 26

5.4 Gascromatografia.....Pag 27

5.5 Spettometria ad assorbimento.....Pag 27

Parte Sperimentale

6. Introduzione	Pag 31
6.1 Introduzione al modello di Lowe e sue evoluzioni.....	Pag 32
7. Materiali	
7.1 Equipaggiamento di anestesia.....	Pag 35
7.2 Monitoraggi.....	Pag 35
7.3 Il software principale.....	Pag 38
7.4 Evoluzione del programma.....	Pag 38
8. Metodi	
8.1 Validazione del sistema di infusione.....	Pag 47
8.2 Comparazione del consumo tra due gruppi mantenuti in Isoflorano somministrato con vaporizzatore (Gruppo Vap) o con il sistema TCI (Gruppo TCI) sopra descritto.....	Pag 48
9. Risultati	
9.1 Studio di validazione.....	Pag 49
9.2 Studio statistico.....	Pag 50
9.3 Gruppo TCI vs Vap.....	Pag 51
10. Discussione	Pag 53
11. Conclusione	Pag 57
12. Bibliografia	Pag 58

Ringraziamenti

Ringrazio in primis mio padre, Oscar senza il quale il software utilizzato in queste sperimentazioni non sarebbe potuto esistere. Ringrazio inoltre mia madre Dina, mia sorella Francesca, la mia ragazza Claudia e tutta la mia famiglia che mi è stata vicina in quest'anno di duro lavoro a questo ambizioso progetto.

Abstract

CONTEX: Nowadays there is a increasing needs for cheap and environmentally friendly technologies. Volatile anaesthetics agents, such as Isoflurane and Sevoflurane are potent greenhouse gases. Anaesthetists can give their contribute to decrease earth warming by cutting volatile anaesthetics agents pollution into the atmosphere. Today an important factor of the inhalant anaesthesia is the cost of it. The mean cost of an hour Isoflorane anaesthesia is 22 €

OBJECTIVE: To find a safe and cheap method to cut the use of volatile anaesthetics agents anaesthetizing large animal species. A TCI Closed Loop Infusion system was built and tested in order to improve its performances. After six month of testing the system was ready to be used.

DESIGN: We made 10 anaesthesias in 9 horses. The volatile agent (Isoflurane) was injected directly into the breathing system as a liquid, using an infusion pump controlled by a computer in which a self produced software was installed. The system injected a pre-calculated dose of Isoflorane due to fill the circuit (Prime Dose). Afterwards the PC worked out the dose needed every minute (Unit Dose) receiving the ET_{ISO} value from a respiratory gas monitor connected with the breathing system. All data were statistically analyzed to validate the system. The data collected were also compared with what was the standard practice to the Department of Veterinary Clinical Science in Legnaro. 27 anaesthesia records coming from previous anaesthesias carried out at our department were found meeting the inclusion criteria, in all of them Isoflurane was delivered by using a vaporizer. The Isoflurane consumes in the first ten minutes and in the first hour were calculated from the selected records.

RESULTS: The consumption of Isoflorane in the first 10 minutes was 7,6 ml ($SD \pm 1,6$) and after an hour was 19,17ml ($SD \pm 8,27$), while using the vaporizer, in the first 10 minute the amount of Isoflorane was 17,43 mL ($SD \pm 5,54$) and after an hour was 46,96 mL ($\pm 13,26$). Bias and Accuracy were -3,6 % and 5,29 % respectively.

CONCLUSION: The system tested saved almost 60% of Isoflorane compared the standard practice.

Parte generale

Introduzione

Dalle prime “anestesi” effettuate dagli Assiri nel 3000 A.C. con l’utilizzo di piante come l’hashish o l’oppio, con l’alcol o addirittura con lo strangolamento, alle anestesi moderne sono passati secoli di ricerche atte a indurre perdita controllata della coscienza e analgesia ad un soggetto sottoposto ad un’operazione chirurgica. Molti infatti erano gli uomini che morivano in seguito ad un’operazione e a causa del dolore. Da sempre, quindi, l’uomo ha cercato di limitare il dolore ma solo agli inizi del 1800 la ricerca ha imboccato la strada giusta, compiendo nel volgere di qualche decennio, veri passi da gigante. Morton nel 1846 diede il via all’anestesia moderna, utilizzando l’etere. Imbibendo una spugna e mettendola in un’ampolla, costruì quello che poteva considerarsi il primo strumento per la somministrazione di anestetico. Da allora l’evoluzione delle macchine d’anestesia, soprattutto nel ventesimo secolo fu rapida

Negli ultimi anni si è sentito sempre più l’esigenza di passare da un utilizzo qualitativo degli anestetici, anche gassosi, ad un loro utilizzo quantitativo. Ricercando così: maggior controllo dell’anestesia, minor spesa e ridotto inquinamento degli ambienti di lavoro ed atmosferico. Un’idea quella di personalizzare la somministrazione di farmaci anestetici, che è già avanzata con la somministrazione di anestetici iniettabili in medicina umana, ma con gli anestetici volatili somministrati col vaporizzatore non è ancora possibile.

Lo studio che è stato effettuato in questa tesi ha lo scopo di creare un sistema di somministrazione di anestetici volatili che abbia gli stessi effetti e la stessa sicurezza del vaporizzatore, ma che si basi sulla somministrazione del quantitativo “giusta” per quel paziente in quella determinata situazione. Infatti utilizzando il sistema studiato in questa sede, l’anestetico è somministrato in base al peso del soggetto, alle sue necessità e al circuito a cui è collegato, cosa che con un comune vaporizzatore non è possibile. In questa maniera il risparmio è notevole, poiché non ci sono sprechi.

Si è cercato di creare un sistema “Closed Loop” di infusione tramite l’utilizzo di monitor dei gas in maniera che la quantità di gas iniettato fosse basata su i fabbisogni misurati e allo stesso momento l’effetto di una precedente somministrazione fosse prontamente verificato. Si è scelto di infondere l’anestetico gassoso, in forma liquida, così facendo si è potuto iniettare il quantitativo necessario che vaporizzando immediatamente innalza la concentrazione dell’anestetico nel circuito molto rapidamente, se confrontato con il

vaporizzatore. Una volta stabilito il MAC per il singolo soggetto in base alle reazioni dello stesso durante la chirurgia, si è mantenuta una concentrazione di anestetico espirato stabile, in maniera del tutto automatica.

Storia dell'anestesia gassosa ²

Gli anestetici inalatori nell'uomo, sono utilizzati nell'attività clinica da 150 anni, dopo l'introduzione del dietil etere da parte di W.E. Clarke e Crawford Long nel 1842, e successivamente alla dimostrazione pubblica di W.T. Morton nel 1846.

L'introduzione dell'etere, migliorò rapidamente anche le tecniche chirurgiche, in quanto non era più necessario tenere saldamente fermo il paziente. Ma non è stato sempre così...

Anticamente si cercava di ridurre la grande sofferenza dei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico mediante la somministrazione di svariate sostanze più o meno efficaci: alcool, hashish, oppio, impacchi di ghiaccio, bloccando la circolazione sanguigna dell'arto con lo scopo di renderlo ischemico.

Gli Assiri già nel 3000 a.c. praticavano un metodo particolare di "anestesia", infatti comprimevano le carotidi del malato al livello del collo (strangolamento) causando ischemia cerebrale ed uno stato di coma che era adatto a praticare la chirurgia... se il malcapitato sopravviveva.

Il grande medico dell'antichità Ippocrate (460a.c.- 377a.c.) descrive la "spongia soporifera", una spugna impregnata con oppio, mandragora e cicuta che è in grado di dare il sonno ai malati. Successivamente, nel 50 d.c. Dioscoride, un medico greco, descrivendo gli effetti della mandragora, usa per la prima volta la parola anestesia, e leggendo i suoi scritti ci si può accorgere come i termini usati siano praticamente sovrapponibili a quelli che oggi conosciamo.

In genere venivano eseguiti solo interventi d'urgenza senza i quali il rischio di morte era elevatissimo, come ad esempio drenaggio di ascessi o amputazioni di arti in gangrena e, naturalmente, i risultati non erano molto soddisfacenti, la mortalità era estremamente elevata. Non solo per assenza di norme antisettiche adeguate, ma anche per la mancanza di protezione dell'organismo dall'aggressione chirurgica (dolore, sanguinamento, paura, stress, ecc.).

Il famoso chimico Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim chiamato Paracelso, mescolò acido solforico con alcool caldo ottenendo anch'esso etere solforico, scoprendo che questa miscela, se inalata, produceva un sonno profondo. Nonostante questa

brillante scoperta egli non fu capace di analizzarne completamente le potenzialità e le sue conclusioni si persero negli archivi di Norimberga, ritardando così di circa trecento anni la comparsa dell'anestesia moderna.

Si deve a Sir Humpry Davy, un chimico inglese, la sintesi del protossido di azoto e la descrizione delle sue proprietà, sia come "gas esilarante", sia come gas in grado, se respirato, di rimuovere il dolore. Egli codifica le procedure della sua preparazione e lo somministra con successo ad alcuni suoi amici per togliere il dolore causato dal mal di denti.

Nonostante i pregi di queste sostanze, esse non vennero impiegate nell'uomo fino alla metà del 1800, infatti le operazioni chirurgiche erano ancora effettuate solo per i casi nei quali era certa la morte. Dal 1821 al 1846 presso il Massachussets General Hospital di Boston furono eseguiti soltanto 333 interventi chirurgici in elezione, solamente poco più di uno al mese. La chirurgia continuava ad essere una ultima disperata risorsa.

In una di queste operazioni, fatta dal chirurgo capo John Collins Warren, la punta della lingua di un giovane paziente colpita da tumore, fu asportata con un improvviso e rapido colpo di coltello, ed un ferro rovente fu applicato sulla ferita per fermare l'emorragia ma diventato quasi pazzo per il dolore, il giovane fuggì dai legacci che lo immobilizzavano e fu inseguito fino a quando l'emorragia fu arrestata. Il labbro inferiore del malcapitato risultò totalmente bruciato.

Numerose tecniche erano state usate per cercare di alleviare il dolore chirurgico, compresa l'ipnosi. Per esempio un metodo diretto e crudo era quello di rendere il malato insensibile colpendolo con un pugno alla mandibola. Fino al 1846 oppio ed alcool erano in pratica i soli agenti usati per diminuire le sofferenze dei pazienti, ma, sfortunatamente, le grandi dosi di alcool necessarie a produrre insensibilità causavano nausea, vomito e spesso morte anziché il sonno. Lo stesso oppio aveva importanti effetti collaterali e non era abbastanza potente per ottundere sufficientemente gli stimoli chirurgici.

Il dott. Crawford Williamson Long fu il primo ad usare l'etere nel 1842: egli operò il sig. Venable per due cisti al collo, costui era terrorizzato dall'idea di vedere un coltello sulla sua pelle, ma essendo uno "sniffatore di etere" durante le dimostrazioni, sotto consiglio del dottore stesso, aspirò i vapori prima dell'intervento chirurgico, quando si risvegliò il medico gli mostrò le due cisti asportate, il prezzo anestesia compresa fu di \$ 2.

Il secondo americano ad adottare l'anestesia inalatoria fu Horace Wells che sviluppò la sua

idea assistendo ad una pubblica dimostrazione con il protossido di azoto. Wells osservò che un uomo dopo aver inalato il gas ed essere caduto da una discreta altezza non lamentava nessun dolore. Wells era un dentista e nel 1844, dopo essersi asportato due denti in modo indolore grazie al protossido, decise di dare una dimostrazione presso il Massachusetts General Hospital di Boston. Purtroppo il paziente al quale tolse un dente, dopo avergli somministrato il gas, urlò per tutto l'intervento. Alcuni sostennero che la dose somministrata era insufficiente, mentre altri erano convinti che il malato fosse stato pagato da medici rivali di Wells. Successivamente un apprendista di Wells, William Thomas Green Morton, fu il primo ad usare con successo, nel settembre del 1846, etere per estrarre un dente. Il 16 ottobre 1846 si presentò al Massachusetts General Hospital di Boston con una sfera di vetro munita di una via di ingresso e di una di uscita con dentro una spugna imbevuta di etere. Sotto la supervisione del chirurgo in carica dott. John Collins Warren ed alla presenza di numerosi colleghi, fece respirare al sig. Gilbert Abbott i vapori provenienti dalla sfera e asportò al paziente un grosso tumore del collo rapidamente e senza nessun dolore, poi si girò verso la platea e con gli occhi in lacrime disse: "signori non c'è nessun imbroglio". Era nata l'anestesia moderna.



Figura 1 : Bottiglia di Morton, serviva per contenere una spugna impregnata di etere. Ad essa veniva collegato un tubo terminante con una mascherina per inalazione³

Negli anni successivi fu introdotto nell'uso corrente il cloroformio, caratterizzato da un odore meno sgradevole e dalla non infiammabilità, rispetto all'etere.

L'attività anestetica del ciclopropano fu scoperta nel 1929 e nei successivi 30 anni è stato l'anestetico generale più impiegato nonostante la sua infiammabilità. Successivamente, nel 1956, venne introdotto l'Alotano, un anestetico non infiammabile che rivoluzionò l'anestesia moderna, ma che fu associato ad una serie di effetti indesiderati come depressione miocardica e aritmie cardiache. La seconda vera rivoluzione avvenne con la sintesi dell'Enflorano, nel 1963 e dell'Isoflorano nel 1965: entrambi erano superiori per quanto riguarda la stabilità molecolare e gli effetti sulle funzioni e il ritmo cardiaco. L'Enflorano, più semplice da sintetizzare fu introdotto nella pratica clinica nel 1972, l'Isoflorano solo nel 1981.

Parallelamente alla sintesi di nuovi anestetici, continuavano a svilupparsi gli apparecchi per somministrarli e per sostenere le funzioni respiratorie del paziente.

L'anestesista moderno riceve molte informazioni dai macchinari che lo supportano, aiutandolo ad evitare errori e mettendolo in allarme qualora si presenti qualche problema.

Nell'ultimo secolo si sono sviluppati anche sistemi di controllo delle funzioni vitali : nel 1953 Virginia Apgar, anestesista, propone la sua scala per la valutazione della vitalità nel neonato (il "punteggio APGAR", in uso ancor oggi). Intanto l'industria produce sia nuovi farmaci come la Bupivacaina, sia nuovi mezzi di somministrazione (aghi, regolatori di flusso, vaporizzatori), sempre più validi: tutto questo permette finalmente di somministrare ogni farmaco con estrema precisione nei dosaggi più adatti, rivoluzionando su scala mondiale il modo di "fare anestesia".

Negli anni '90, con l'introduzione delle pompe-siringa e con l'avvento di Propofol e Remifentanyl , si diffonde la tecnica detta TIVA (anestesia totalmente intravenosa), l'informatica entra nella pratica anestesiologicala, sia come archiviazione/elaborazione dati che nella gestione diretta dell'anestesia, giungendo alla somministrazione "personalizzata" regolata da appositi chip (TCI).

La **Target Controlled Infusion** o **TCI** è una metodica per l'anestesia endovenosa, basata sull'infusione di farmaci tramite l'utilizzo di pompe programmate con appositi modelli matematici, derivanti da studi farmacocinetici. Tali dispositivi permettono al farmaco di raggiungere in modo ottimale la concentrazione target, nel plasma (target plasmatico) o nel

tessuto cerebrale (target del sito effettore). Ma non basta. Lo scopo dell'anestesia non è quello di abolire la sensibilità del "paziente medio" ma quello di agire su un individuo **unico**, con proprie caratteristiche, attraverso *l'ipnosi, l'analgesia e il rilassamento muscolare*. Tuttavia il target plasmatico e il target del sito effettore sono studiati per avere degli effetti sensibili in una popolazione media di pazienti. Questo fatto ha causato esperienze traumatiche, nelle quali pazienti non ben anestetizzati hanno vissuto l'intervento chirurgico da "coscienti", con lo spavento, il dolore come danni acuti e lo shock psicologico come sofferenza a lungo termine. Questi episodi hanno fatto sì che gli anestesisti si siano posti il problema, se non fosse giunto il momento di avere uno strumento in grado di misurare lo stato d'incoscienza, dato che ogni individuo risponde in maniera diversa all'azione di un determinato farmaco. E' questo infatti l'obbiettivo a cui l'anestesia moderna sta puntando, un controllo quasi completo del livello di coscienza, ma anche quello d'analgesia del paziente, tramite l'utilizzo di software che interagiscono con sistemi di monitoraggio. La reazione del paziente condiziona un feedback positivo o negativo che a sua volta determinerà una maggiore o minore somministrazione di anestetico. Conoscendo istante per istante il livello di incoscienza e analgesia, si potranno calcolare e somministrare dosi appropriate di anestetici per quel singolo soggetto, in maniera automatica, lasciando all'anestesista più tempo per controllare meglio lo stato del paziente, nasce così il **Closed Loop Control system**.

Closed Loop Control system ⁴

La creazione di un sistema di controllo automatico dell'anestesia con feedback, è un obiettivo perseguito da molto tempo in anestesia umana. Le prime pubblicazioni risalgono al periodo tra il 1947 e il 1970, ma il primo impulso rilevante è stato dato nei primi anni 70 dall'introduzione dei modelli di uptake, basati su modelli farmacocinetici multi-compartimentali dei farmaci anestetici. Furono eseguite molte prove sperimentali, ma fino agli anni '80 solo poche furono testate clinicamente. Il primo scoglio da superare era quello di trovare un indicatore unico del livello di coscienza e analgesia, ma tutti i tentativi fallirono.

E' ovvio infatti che non è semplice e forse neanche corretto esprimere la profondità dell'anestesia con un unico valore. Esistono comunque numerose osservazioni e misurazioni che possono essere effettuate a tal fine e ognuna da una tipologia e una qualità di informazione differente:

Variazione della pressione arteriosa principale (MAP) intraoperatoria: cambiamenti della MAP possono riflettere lo stato attuale dell'anestesia del soggetto: un aumento potrebbe essere dovuto alla stimolazione chirurgica e potrebbe significare un aumento del quantitativo di anestetico da somministrare per mantenere il paziente in uno buono stato d'anestesia. Sfortunatamente la MAP non è influenzata solo dal dolore ma anche da altri fattori, come: l'ipovolemia, la bradicardia, stimolazioni vagali, ecc...

Variazione della frequenza cardiaca intraoperatoria: la frequenza cardiaca può aumentare col dolore. Ma come la MAP, è influenzata da tantissimi fattori che la rendono inutilizzabile per valutare, in maniera consistente la profondità dell'anestesia.

Elettroencefalogramma (EEG): rappresenta l'attività elettrica corticale, come somma delle attività eccitatorie ed inibitorie, controllate dal centro talamico sub corticale. L'attività dell' EEG rappresenta i cambiamenti di perfusione cerebrale ma non da informazioni sulla relazione tra le differenti componenti dell' EEG.

Il BIS (Bispectral analysis) è un metodo di analisi dell' EEG che permette di esaminare le

relazioni tra le fasi di diverse frequenze e rappresenta meglio le informazioni contenute nell'EEG di partenza. E' stato dimostrato che il BIS è in grado di prevedere il movimento, in risposta ad un'incisione cutanea durante un'anestesia con Isoflorano e si è scoperto che è strettamente correlato con la responsività a un comando verbale durante la sedazione con diversi sedativi.

Potenziale acustico evocato (EP): dal segnale EEG è possibile estrarre alcuni segnali che possono essere interpretati come una risposta evocata da una stimolazione sensoria, uditiva o acustica (chiamato "potenziale evocato"). Il trasferimento del segnale dalla sorgente (lo stimolo dato) al target (la corteccia) può essere usato per controllarne la via di trasmissione. Questo metodo sembra avere prodotto buoni risultati nella correlazione tra la concentrazione dell'anestetico nel sito effettore e gli effetti clinici del farmaco.

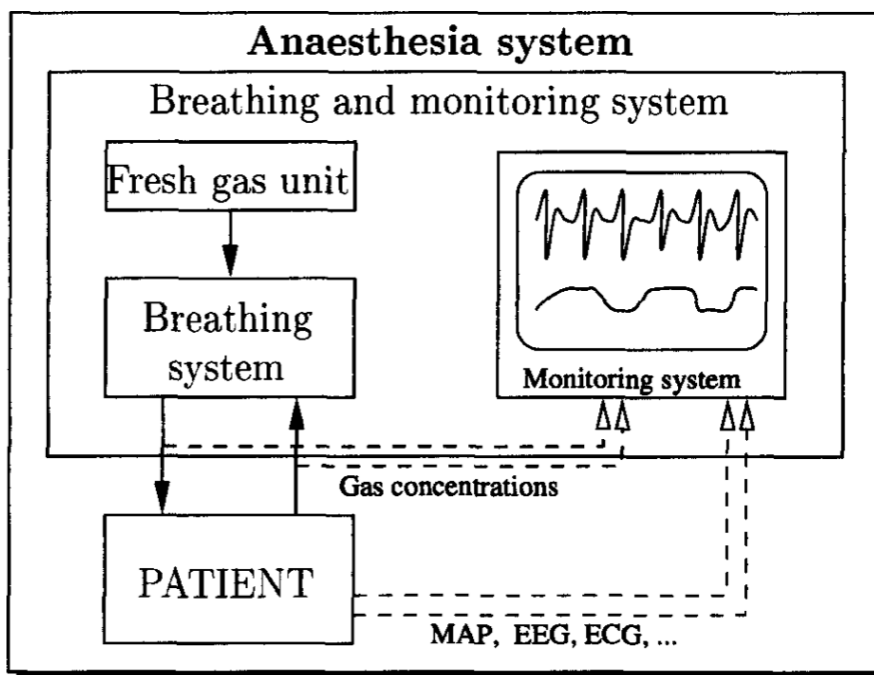


Figura 2: Schema generale dell'interazione tra carrello anestesilogico, paziente e monitoraggio. I gas freschi vengono somministrati al paziente con l'utilizzo di un circuito respiratorio; dal paziente giungono dati quali Pressione arteriosa (MAP), Elettro Encefalo Gramma (EEG); Elettro Cardio Gramma (ECG): ogni valore viene registrato dal monitor o dal computer ⁴

Superato questo problema, dagli anni 80, grazie all'introduzione di computer sempre più potenti, furono creati algoritmi adattativi, ossia formule basate sulla farmacocinetica degli anestetici in grado di infondere determinati quantitativi di farmaco per raggiungere una stabilita concentrazione plasmatica, in base al feedback ricevuto dalle rilevazioni strumentali.

Negli ultimi 10 anni sono state eseguite molte prove con gli algoritmi adattativi spesso combinati con le ultime tecniche di controllo come la rete neurale: molti di questi controlli

sono stati validati con studi clinici, ma nonostante il gran numero di pubblicazioni, la realizzazione di un equipaggiamento medico standardizzato è ancora agli inizi. Infatti un sistema di controllo dell'anestesia standardizzato deve essere affidabile, chiaro all'utente e deve essere utile in un setting clinico.

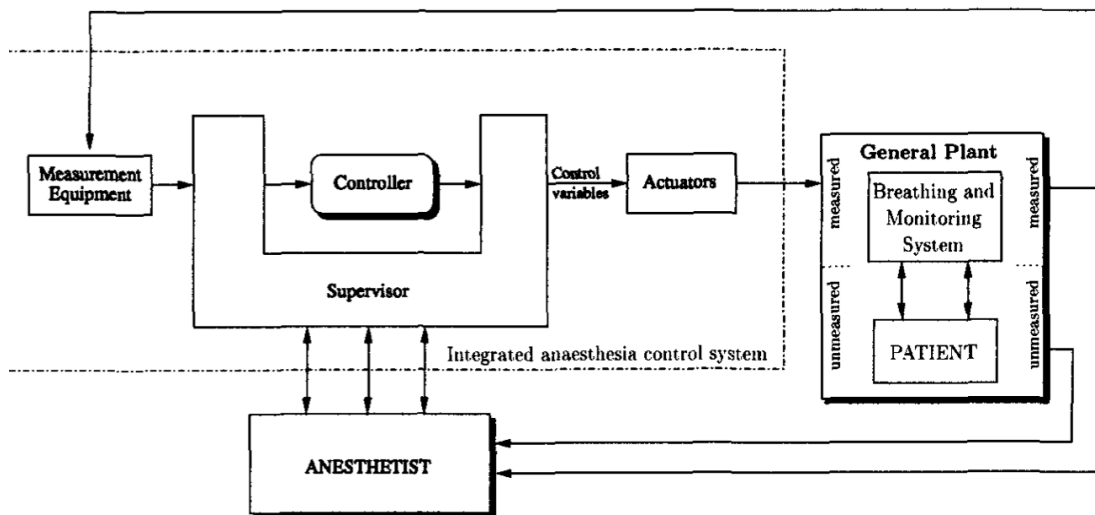


Figura 3: Schema di un sistema di controllo dell'anestesia con l'utilizzo dei parametri rilevati dal sistema di monitoraggio. I dati provenienti dai monitor vengono elaborati da un computer che è comandato da un supervisore (Supervisor) o dall'anestesista. Il computer poi comanda una pompa (Actuators) che va ad iniettare il quantitativo di anestetico calcolato per quel paziente e per quel momento. Può essere anche l'anestesista che in maniera manuale dà gli input al computer. ⁴

Un elemento fondamentale per poter creare un algoritmo adattativo e quindi un sistema di "Closed Loop Infusion" è lo studio della farmacocinetica del farmaco utilizzato.

Vengono in seguito spiegati i fattori determinanti la farmacocinetica degli anestetici inalatori più comunemente utilizzati in anesthesiologia.

Assorbimento, distribuzione, eliminazione degli anestetici per inalazione ⁵

Gli anestetici per inalazione determinano una depressione del sistema nervoso centrale che è proporzionale alla concentrazione di anestetico raggiunta in questo tessuto. Quindi la velocità con cui la pressione parziale di un anestetico si stabilisce a livello del sistema nervoso centrale, condiziona la velocità d'induzione dell'anestesia. Questa è subordinata a vari fattori quali: la quantità di anestetico nella miscela inspirata, presente nei polmoni, presente nel sangue e, in ultima analisi più importante, a livello dell'encefalo. Inoltre dobbiamo pensare che un anestetico per inalazione, non è assorbito dal sistema nervoso centrale senza che, contemporaneamente, sia distribuito agli altri tessuti dell'organismo. Anzi, la distribuzione degli anestetici in altri distretti, è un importante fattore che condiziona la velocità con cui il sistema nervoso centrale si satura di anestetico.

Fattori fisiologici e chimico-fisici del processo di assorbimento, distribuzione ed eliminazione degli anestetici per inalazione

Il processo di assorbimento e di distribuzione di un anestetico nell'organismo, può essere presentato nelle sue linee generali, esaminandone i principali fattori fisiologici e fisico-chimici di cui si compone.

Il primo fattore è la concentrazione d'anestetico nella miscela inspirata, o pressione parziale, valore stabilito dall'anestesista operando sull'evaporatore o sul flussometro. Il passaggio di gas dal circuito d'anestesia ai polmoni è determinato dalla ventilazione polmonare, la cui frazione alveolare determina la quantità di anestetico che ad ogni minuto entra negli alveoli: ad ogni atto respiratorio un noto volume di gas viene introdotto nei polmoni, il gas viene riscaldato a 37 gradi e saturato in vapor acqueo; di conseguenza il volume inspirato verrà modificato in accordo alle leggi generali dei gas.

Ancor prima di essere assorbito dal sangue, l'anestetico presente nel volume inspirato viene diluito dal volume di gas contenuto nei polmoni, dato dalla capacità funzionale residua, determinando così una nuova concentrazione alveolare.

Variazioni legate al sistema di somministrazione

La cinetica di assorbimento è largamente influenzata dal sistema di somministrazione. Impiegando un sistema “non rebreathing” la concentrazione alveolare sale in modo più rapido rispetto a quando si impieghi un circuito rotatorio semichiuso. Con un sistema senza rirespirazione la concentrazione inspirata è costante ed uguale a quella prestabilita all’evaporatore, mentre con i sistemi rotatori, i gas freschi di provenienza dai rotametri e dall’evaporatore, vengono “diluiti” dal gas contenuto in questi voluminosi circuiti. Poiché la concentrazione d’anestetico presente nel gas espirato dal paziente è sempre inferiore a quella inspirata (parte dell’anestetico viene trattenuta dall’organismo), i gas anestetici presenti nel circuito hanno sempre una concentrazione inferiore a quella prestabilita dall’evaporatore. Tale concentrazione, sarà tanto più bassa quanto minore è il valore dei flussi immessi nel circuito. Da un punto di vista pratico questo significa che in un sistema di tipo rotatorio (circuito semichiuso o chiuso) devono essere usati inizialmente alti flussi e/o

alta concentrazione di anestetico nei gas freschi che, solo dopo, possono essere abbassati.

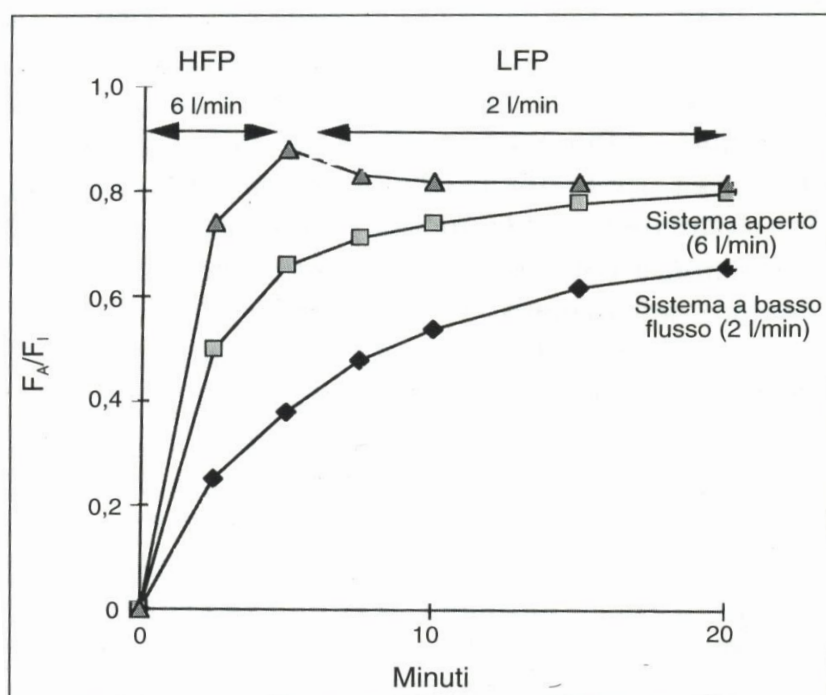


Figura 4 : Effetto del flusso di gas freschi utilizzati nelle diverse metodiche sulla cinetica del Sevoflorano. La cinetica più rapida è rappresentata dall’impiego di una fase ad alto flusso (HFP) seguita da una a basso flusso (LFP)⁵

*La calce sodata*⁶

Nei circuiti semichiusi in cui vengono utilizzati bassi flussi, la CO₂ prodotta dal paziente deve essere rimossa dal circuito stesso. Per far ciò si ricorre all'uso della calce sodata, che tramite una reazione chimica esoterma rimuove l'anidride carbonica, presente nei gas espirati. Tramite la presenza di basi forti (KOH o NaOH) e acqua, la CO₂ si combina con l'idrossido di calcio (Ca(OH)₂) trasformandosi in carbonato di calcio (Ca(CO₃)) e acqua. Progressivamente la calce sodata perde il potere di assorbire la CO₂ esaurendosi. Questa reazione richiede la presenza di acqua perché le basi forti possano essere in forma ionica e la CO₂ essere in soluzione come acido carbonico (H₂CO₃).

La temperatura che viene raggiunta dalla calce sodata, aumenta le reazioni chimiche tra la calce stessa e gli anestetici volatili: il tricloroetilene infatti può essere scomposto in dicloroacetilene, che è neurotossico, e poi a fosgene se la temperatura della calce supera i 60°C. Anestetici come il Desflorano, l'Enflorano e l'Isoflorano reagiscono con la calce producendo un quantitativo variabile di monossido di carbonio, tuttavia la calce fresca, che contiene circa il 15% di acqua sembra prevenire la formazione di monossido di carbonio, mentre la produzione di CO è elevata solo se il contenuto di acqua scende sotto il 2%. Questo problema si riscontra se la calce viene fatta "asciugare" per esempio quando non si utilizza il circuito per lunghi periodi o quando si fanno scorrere gas freschi secchi durante la notte o il weekend. Il Sevoflorano è l'anestetico che più di ogni altro può andare in contro a degradazione reagendo con la calce, producendo una moltitudine di composti, tra cui il "composto A", la cui concentrazione sale in anestesia particolarmente lunghe, con bassi flussi e con temperatura della calce elevata. Il composto A si ha dimostrato di essere nefrotossico nel topo, ma al momento non ha mostrato nessuna tossicità in altri mammiferi.

Cinetica dell'equilibrio di ripartizione del gas anestetico tra alveolo e sangue (equilibrio gas A-a)

A livello alveolare l'anestetico si diffonde con grande rapidità attraverso la membrana alveolo-capillare. Negli studi di farmacocinetica degli anestetici per inalazione si è sempre presupposto, omologando il comportamento di questi a quello dei gas inerti, che l'equilibrio in pressione parziale a livello della membrana alveolo-capillare sia estremamente rapido e si stabilizzi in un tempo inferiore a quello impiegato dal sangue ad attraversare il capillare

polmonare: Torri e Damia (1969) hanno dimostrato che la velocità di equilibratura tra pressione parziale a livello alveolare e nel sangue capillare è un fenomeno rapido e che nel 99% dei casi si realizza in un tempo notevolmente inferiore a quello impiegato dal sangue ad attraversare il capillare polmonare.

Se la concentrazione inspirata di anestetico viene mantenuta costante la concentrazione alveolare cresce in modo esponenziale e tanto più rapidamente quanto più bassa è la solubilità nel sangue e nei tessuti. La cinetica di equilibratura tra la frazione alveolare di anestetico e la frazione inspirata è prevalentemente governata dalla velocità con cui l'anestetico passa dagli alveoli al sangue e da questi ai tessuti. A parità di ventilazione e gettata cardiaca l'equilibratura è funzione della solubilità: più elevata è la solubilità dell'anestetico, maggiore è la quantità di anestetico che viene sottratto agli alveoli e più bassa risulta la concentrazione alveolare e quindi l'equilibratura avviene più lentamente

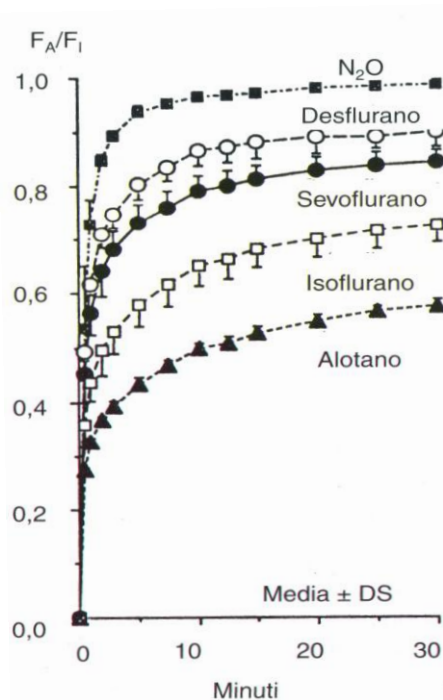


Figura 5 : Cinetica di assorbimento dei principali anestetici per inalazione. La posizione di ciascuna curva è determinata dal valore di solubilità dell'anestetico nel sangue e nei tessuti. Meno solubile è l'anestetico e più veloce è la cinetica di ripartizione del gas anestetico tra alveolo e sangue (F_A/F_I : Frazione Alveolare / Frazione Inspirata). Ogni curva presenta due componenti : la prima parte molto rapida è da riferire all'effetto della ventilazione che determina l'apporto di anestetico agli alveoli; man mano che la concentrazione di anestetico aumenta negli alveoli si verifica anche la distribuzione dell'anestetico nel sangue e nei tessuti. Questo effetto rallenta l'incremento di alogenato a livello alveolare. La seconda componente della curva è rappresentata da una lenta crescita del rapporto F_A/F_I che è determinata dall'assorbimento di anestetico da parte dei tessuti ad elevata perfusione quali encefalo, cuore, rene. Dopo che questi sono stati saturati interviene il progressivo assorbimento dei tessuti ad alta capacità e bassa perfusione come muscoli e grassi ⁵.

E' regola generale riportare la frazione alveolare di anestetico alla frazione inspirata ed esprimere tale equilibratura in termini percentuali dal momento che viene utilizzata una diversa concentrazione nella miscela inspirata dei vari anestetici. Più velocemente la frazione alveolare tende a raggiungere la frazione inspirata, più rapida risulterà il raggiungimento dell'equilibrio tra organismo e miscela inspirata. In questo modo tutti gli organi ad alta perfusione e bassa capacità (di immagazzinare l'anestetico), presenteranno

una cinetica di equilibrizzazione molto vicina a quella dell'encefalo e quindi potremo assumere che il sangue refluo dagli organi più perfusi conterrà la stessa concentrazione di anestetico dell'encefalo. Proprio il sangue refluo da questi organi sarà in equilibrio con il gas alveolare. Questo determina il fatto che la concentrazione di anestetico alveolare e quello encefalico saranno molto prossimi.

Se, come detto, esiste un quasi completo equilibrio tra pressione parziale di anestetico a livello alveolare e a livello encefalico, tramite il valore alveolare è possibile conoscere la pressione parziale che agisce a livello del sistema nervoso centrale. Tramite il coefficiente di ripartizione encefalo/gas è possibile stabilire, anche, quale sia la concentrazione raggiunta a livello encefalico.

Solubilità

Tutti i gas sono solubili nei liquidi ma la solubilità di ogni miscela è limitata e dipende dalla natura del gas e del liquido, dalla pressione (in maniera rilevante) e secondariamente dalla temperatura. Infatti la quantità di gas che si scioglie in un liquido è direttamente proporzionale alla pressione del gas e inversamente proporzionale alla temperatura del liquido.

La relazione quantitativa tra solubilità e pressione è espressa dalla legge di Henry: la massa di gas disciolta in un dato volume di liquido solvente a pressione costante è direttamente proporzionale alla pressione del gas in equilibrio con il liquido.

La legge di Henry può essere espressa in un modo che permette di introdurre il concetto di *coefficiente di ripartizione* (indicato con la lettera λ). Riferendosi alla ripartizione del gas tra una fase gassosa e un liquido: il rapporto tra concentrazione del gas disciolto in un liquido e la concentrazione del gas in equilibrio con quel liquido, è costante per una certa temperatura ed è indipendente dalla pressione. La legge può essere inoltre applicata a qualsiasi sistema a due fasi: per esempio due liquidi non miscibili o un liquido e un solido (sangue/tessuti o sangue/liquor). Quando si aggiunga a tale sistema una terza sostanza miscibile con entrambi (ad esempio un anestetico per inalazione), tale sostanza si distribuirà tra le due fasi in modo definito, dipendente dalla temperatura e indipendente dalla quantità totale di sostanza disciolta.

Il coefficiente di ripartizione è, come rapporto di concentrazioni, dimensionalmente un numero puro ed è certamente l'indice più indicativo nello studio di un anestetico per inalazione, dal punto di vista del suo comportamento nell'organismo animale. Infatti, più del dato assoluto di solubilità, la farmacocinetica di un gas nell'organismo utilizza dati relativi, essendo l'organismo costituito da sistemi binari a due fasi: sangue/gas e tessuto/sangue. Il coefficiente di ripartizione sangue/gas ha una precisa correlazione con la durata della fase di induzione e con quella di risveglio da una anestesia: tanto più alto è tale coefficiente, tanto maggiore è la quantità di anestetico che, si scioglierà nel sangue. L'importanza di variazioni di questo coefficiente nella pratica clinica è grande, dal momento che il paziente anestetizzato può avere variazioni importanti della temperatura, con variazione conseguente della solubilità.

Un altro fattore che influenza il coefficiente di ripartizione sangue/gas degli anestetici per inalazione è la composizione del sangue. Poiché gli anestetici per inalazione tendono a formare legami con gruppi polari delle proteine ematiche e soprattutto delle albumine, l'ipoalbuminemia provoca la diminuzione della solubilità. Queste variazioni, per gli anestetici più solubili possono essere importanti tanto quanto le variazioni di temperatura. Una volta noti la concentrazione alveolare e il suo coefficiente di ripartizione sangue/gas, è possibile conoscere quanto anestetico è passato nel sangue. Di conseguenza può essere facilmente calcolata la pressione parziale di anestetico nel sangue. Il Sevoflurano ha un coefficiente di solubilità nel sangue, molto simile al protossido d'azoto (0,41). In questo caso la maggior parte delle molecole di Sevoflurano rimane in fase gassosa negli alveoli: di conseguenza la concentrazione alveolare risulterà elevata e bassa quella arteriosa.

L'Alotano invece ha un'alta solubilità (coefficiente pari a 2,46) ciò fa sì che la concentrazione alveolare risulti relativamente più bassa, mentre l'Isoflorano si comporta in modo intermedio.

Oltre alla solubilità, il valore della pressione parziale di anestetico a livello alveolare determina un gradiente di concentrazione che influenza gli scambi fra alveolo e sangue polmonare.

Infatti, una sottile membrana da 0,8 micron separa l'anestetico contenuto negli alveoli dal sangue del capillare polmonare e la diffusione del gas attraverso la membrana alveolo-

capillare è sostenuta unicamente dal gradiente fra pressione parziale dell'anestetico a livello alveolare e pressione parziale di anestetico nel sangue venoso-misto polmonare.

Variazioni di ventilazione alveolare

L'aumento della ventilazione alveolare determina una più rapida equilibrizzazione del compartimento alveolare, di conseguenza anche negli organi ad elevato flusso ematico, la cui cinetica segue da vicino quella del compartimento polmonare, le variazioni di ventilazione provocheranno lo stesso andamento della concentrazione di anestetico. Come conseguenza pratica si ha che un aumento della ventilazione, in fase d'induzione

della'anestesia, accelera la saturazione dell'encefalo e riduce il tempo di induzione. Questo non produce un aumento apprezzabile della cinetica di equilibrizzazione di grassi o di altri organi a bassa perfusione. L'ipoventilazione induce il fenomeno opposto.

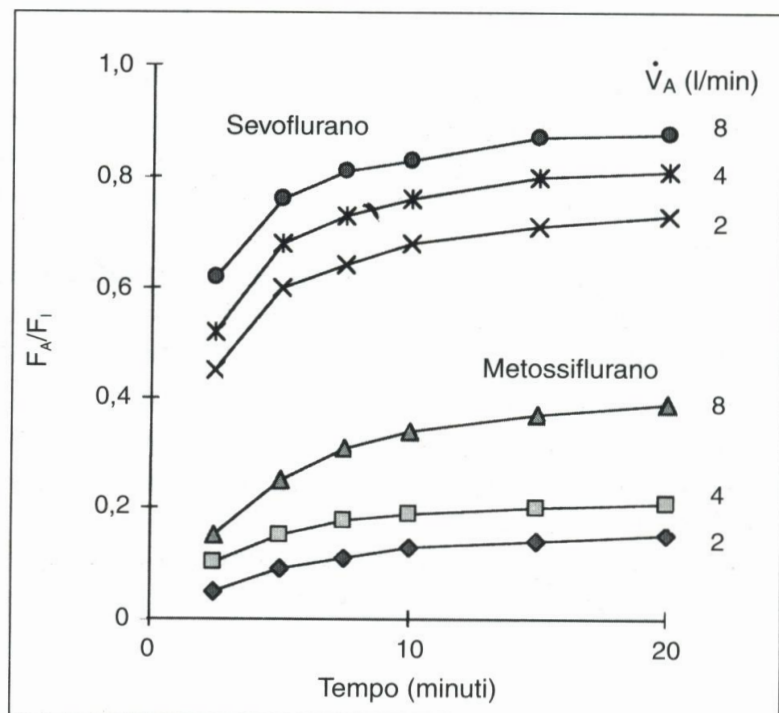


Figura 6 : Effetto delle variazioni di ventilazione (\dot{V}_A) sulle cinetiche di ripartizione del gas tra alveolo e sangue di due anestetici a differente solubilità ⁵

Dai polmoni agli organi periferici

Il sangue arterioso lascia i polmoni con una concentrazione di anestetico che varia da anestetico ad anestetico. La gittata cardiaca rappresenta l'elemento di trasporto dell'alogenato dai polmoni ai tessuti.

A parità di gittata cardiaca la quantità di anestetico trasportata dal sangue ai tessuti periferici sarà tanto più grande quanto più anestetico è contenuto nel sangue arterioso. Inoltre ogni

organo o tessuto periferico, che nel processo di distribuzione dell'anestetico si voglia considerare come un'unità distinta, assorbirà più o meno anestetico in dipendenza del: suo volume, del flusso ematico di perfusione e da una specifica affinità per l'anestetico.

Man mano che l'anestetico viene trasportato ai tessuti l'organismo tende a saturarsi, di conseguenza col passare del tempo, si osserverà un suo progressivo aumento nei tessuti, il che determina una riduzione della differenza artero-venosa di anestetico. Tale differenza rappresenta l'indice di saturazione tessutale (la saturazione completa di tutto l'organismo comporta un tempo notevolmente superiore a quello dei comuni tempi di anestesia).

Nella fase di eliminazione, quando la concentrazione di anestetico nella miscela inspirata è zero, l'anestetico diffonde dai tessuti al sangue: da questo è trasportato ai polmoni, dove dai capillari polmonari diffonde negli alveoli e da questi viene eliminato per mezzo della ventilazione alveolare.

Cinetica dell'equilibrio di ripartizione del gas anestetico a livello dei vari organi

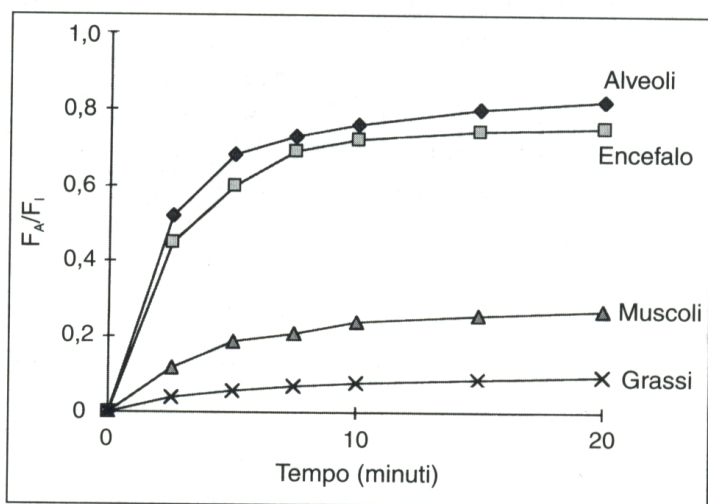


Figura 7 Cinetica di ripartizione del Sevoflorano in differenti tessuti ⁵

Le cinetiche dei compartimenti tissutali periferici, seguono la cinetica alveolare con un certo ritardo che dipende dalla costante di tempo del compartimento considerato. L'encefalo tra i diversi tessuti è quello che segue più da vicino la cinetica alveolare a causa della bassa capacità di incamerare anestetico e, soprattutto, dalla sua elevata perfusione. Mentre il grasso, scarsamente perfuso e ad elevata capacità di immagazzinare gli anestetici, ha la più

lenta cinetica in senso assoluto. L'ordine di saturazione dei vari compartimenti è costante per tutti gli anestetici anche se la velocità della cinetica di saturazione dei vari organi varia da anestetico ad anestetico.

Variazioni della gittata cardiaca

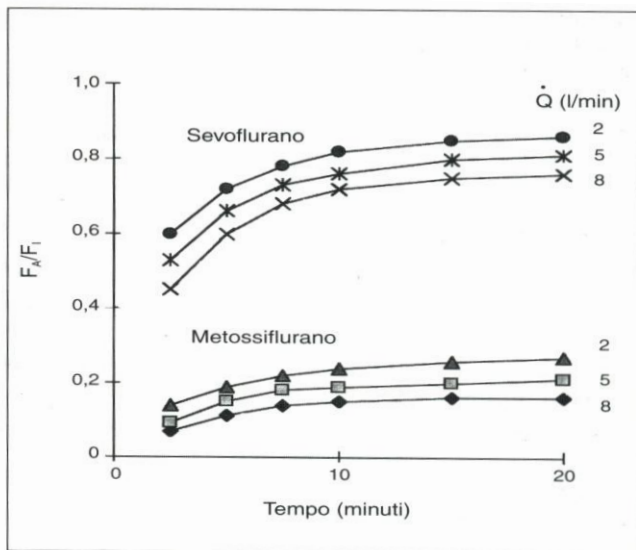


Figura 8 : Effetto delle variazioni di gittata cardiaca sulla cinetica di ripartizione di due anestetici a differente solubilità ⁵

L'aumento della gittata cardiaca determina una riduzione della velocità di equilibratura a livello del compartimento polmonare. Questo è dovuto all'assorbimento di anestetico dagli alveoli, mentre l'inverso avviene per una riduzione di gittata. Tale fenomeno è molto accentuato per anestetici a bassa solubilità (Sevoflurano) mentre è ridotto per quelli ad elevata solubilità.

Eliminazione polmonare degli anestetici per inalazione

Nell'eliminazione di un anestetico per via polmonare entrano in gioco gli stessi fattori considerati nella fase di assorbimento. Il processo di eliminazione ha inizio quando la pressione parziale di anestetico nella miscela inspirata è zero. La concentrazione alveolare di anestetico diminuisce per effetto della ventilazione alveolare che diluisce il gas contenuto negli alveoli. A questo punto l'anestetico contenuto nel sangue venoso misto polmonare, diffonde attraverso la membrana alveolo-capillare, passa negli alveoli e di qui viene esalato. Anche a livello dei tessuti il sangue arriva con pressione parziale di anestetico inferiore a quella tissutale, di conseguenza l'anestetico diffonde dai tessuti al sangue e da questo viene trasportato ai polmoni dove è eliminato. Analogamente a quanto avviene per il processo di assorbimento, la velocità di eliminazione di un anestetico è determinata dall'entità della ventilazione alveolare, dalla gittata cardiaca e dalla solubilità dell'anestetico nel sangue e nei vari tessuti. In teoria, se la frazione alveolare dell'anestetico viene espressa come percentuale della frazione alveolare all'inizio della eliminazione, la cinetica di eliminazione risulta essere speculare a quella di assorbimento.

Meccanismo d'azione degli anestetici per inalazione

Il meccanismo d'azione di molti anestetici endovenosi è stato sufficientemente compreso, mentre per quanto riguarda gli anestetici inalatori non esiste ancora un consenso su una teoria unitaria e non è ancora stato individuato un recettore che agisca da bersaglio comune. L'ipotesi più accreditata vede gli anestetici inalatori in grado di modificare la struttura delle membrane biologiche ed alterare gli scambi ionici a livello del SNC. Le evidenze sperimentali più consistenti indicano che la potenza degli anestetici inalatori è discretamente correlata con la pressione di dissociazione dei clorati e ottimamente correlata con la liposolubilità. Questi dati hanno portato alla formulazione di due teorie, quella idrofila e quella lipofila che presuppongono siti e meccanismi di azione diversi: occlusione diretta dei canali o azione sui siti idrofili delle proteine/enzimi per la prima teoria, modificazione delle membrane biologiche o azione sui siti lipofili delle proteine/enzimi per la seconda teoria.

Teoria idrofila

Al momento attuale tale teoria riveste un valore principalmente storico. Pauling e Miller SL. Separatamente nel 1961 proponevano che l'anestesia fosse provocata dalla formazione in particolari siti del SNC di clorati (particolari strutture tridimensionali microcristalline formate dall'unione di numerose molecole d'acqua che circondano la molecola di anestetico); poiché gli anestetici volatili sono molecole a diversa struttura e volume molecolare è stata ipotizzata la formazione di clorati di due tipi definiti I e II in base alla dimensione dei clorati stessi. I clorati potrebbero indurre anestesia occludendo direttamente i canali, alterando la struttura terziaria delle proteine di membrana che è strettamente dipendente dal solvente che le circonda, alterando attività enzimatiche o il rilascio di neurotrasmettitori. La principale evidenza sperimentale a sostegno della teoria dei clorati è rappresentata dalla correlazione tra la potenza anestetica e la pressione parziale dello stesso anestetico necessaria per formare un clorato (pressione di dissociazione dei clorati), oltre che dall'influenza e temperatura. Le deviazioni da tale correlazione sono state interpretate ipotizzando la formazione di legami ad idrogeno oltre alla concomitante presenza di clorati I e II.

Teoria lipofila

Dal momento che la solubilità nei lipidi si correla in modo molto stretto alla potenza degli anestetici questo ha portato ad ipotizzare un sito idrofobo di azione anestetica sin dal 1899,1901 (Meyer) e 1901 (Overton). La scoperta che nessuna altra correlazione è altrettanto valida ha condotto la maggior parte degli studiosi a cercare le basi molecolari dell'azione anestetica nelle regioni idrofobiche delle cellule (Halsey, 1974; Miler JC e Miller KW, 1975) e più recentemente nelle regioni anfipatiche (che possiedono una parte idrofobica e una polare) (Frank set al. 1978; Frank set al. 1982; Targ et al. 1982; Taheri et al. 1989). La formula “MAC X Solubilità = costante” presenta solo piccole variazioni considerato lo spettro completo degli agenti inalatori e suggerisce che l'anestesia si manifesti quando uno specifico numero di molecole anestetiche occupi una regione anfipatica / idrofobica cruciale nel SNC. Studi recenti dimostrano come alla concentrazione anestetica di 1,0 MAC le membrane lipidiche del SNC contengano 80 molecole di fosfolipidi per ogni molecola di anestetico presente, indipendentemente dal tipo e dalle dimensioni della molecola presente. L'effetto additivo degli anestetici postulato dalla relazione Mayer-Overton (0,5 MAC di un agente e 0,5 MAC di un altro agente producono lo stesso effetto di una MAC di uno e dell'altro anestetico) conferma questi dati.

Evaporatori e metodiche di analisi degli anestetici alogenati

La somministrazione di anestetici per via inalatoria ha comportato per molti anni dei problemi tecnici: primo fra tutti l'erogazione di concentrazioni precise, tanto che per molto tempo gli anestesisti hanno utilizzato etere, cloroformio ed altri anestetici in modo empirico, interrompendone l'erogazione quando sul paziente si manifestavano segni clinici di sovradosaggio, ma molti di questi anestetici erano poco potenti e con bassa tensione di vapore, cosicché era difficile erogare concentrazioni sufficientemente elevate ed utili.

Grazie allo studio delle proprietà fisiche degli anestetici inalatori sono stati creati, negli anni, degli strumenti in grado di somministrare gli alogenati volatili in maniera molto precisa e regolabile direttamente dall'anestesista: gli evaporatori.

Gli evaporatori (o vaporizzatori)

Gli anestetici per inalazione sono per lo più molecole alogenate disponibili allo stato liquido, quindi l'evaporatore è studiato e realizzato in modo tale da consentire l'evaporazione di questi liquidi rendendo possibile la loro somministrazione sotto forma di vapori nella miscela inspirata.

Uno dei primi evaporatori non compensato e non calibrato, utilizzato per anni è stato la bottiglia di Boyle, abbandonata da molto tempo perché altamente termo instabile; infatti col progredire della evaporazione la temperatura dell'anestetico contenuto nella camera di evaporazione diminuiva, causando un'importante riduzione nella quantità di anestetico erogato.

Altro evaporatore di interesse storico è la Copper Kettle (Figura 9) apparecchio del tipo a flusso indipendente realizzato per l'impiego con cloroformio ed etere ma adattato anche per l'utilizzo con Alotano. Questo era un evaporatore con buona stabilità termica, essendo stato realizzato con rame di notevole spessore e caratterizzato da notevole precisione nell'erogazione di gas anestetico. Benché il suo principio di funzionamento lo rendesse molto preciso, questo evaporatore fu, stranamente, poco accettato nel mercato europeo, probabilmente perché più complesso nel suo impiego clinico.

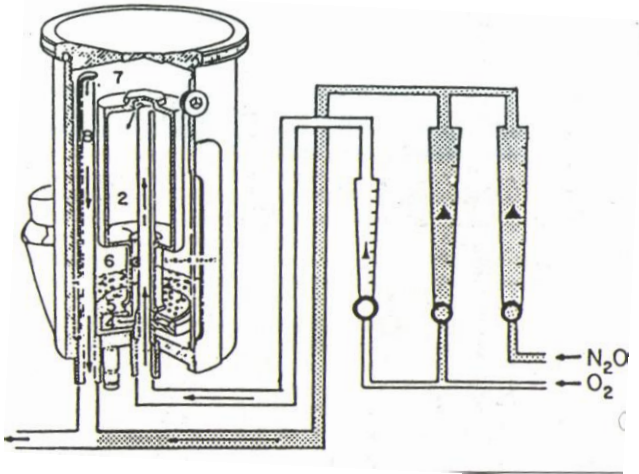


Figura 9 : Schema costruttivo dell'evaporatore Copper Kettle. 1)ingresso dell'O₂ proveniente da specifico flussometro. 2)Camera di compensazione. 3)Condotto coassiale. 4-5)Disco in bronzo provvisto di fori per il micro gorgogliamento dell' O₂ 6)Livello del liquido anestetico. 7) Camera di evaporazione. 8) Via di deflusso dell'O₂ saturato in vapori anestetici. ⁵

L'evoluzione tecnologica ha portato con gli anni all'estensione del sistema di regolazione della concentrazione di anestetico che prende il nome di "ripartizione di flusso": gli evaporatori a ripartizione di flusso prevedono al loro interno la presenza di una camera di evaporazione nella quale è presente l'anestetico allo stato liquido. Mediante vari sistemi che prevedono l'impiego di resistenze variabili, una quota del flusso proveniente dai rotametri, viene fatta passare in questa camera dove, per lambimento o per gorgogliamento, si arricchisce di molecole anestetiche e si unisce poi ai gas che non l'hanno attraversata. Risulta quindi chiaro come la concentrazione di anestetico nella miscela inspiratoria dipenda direttamente dall'entità del flusso che viene fatto passare all'interno della camera di evaporazione. Maggiore è la percentuale di flusso che bypassa la camera di evaporazione, minore sarà la concentrazione d'anestetico inspirata.

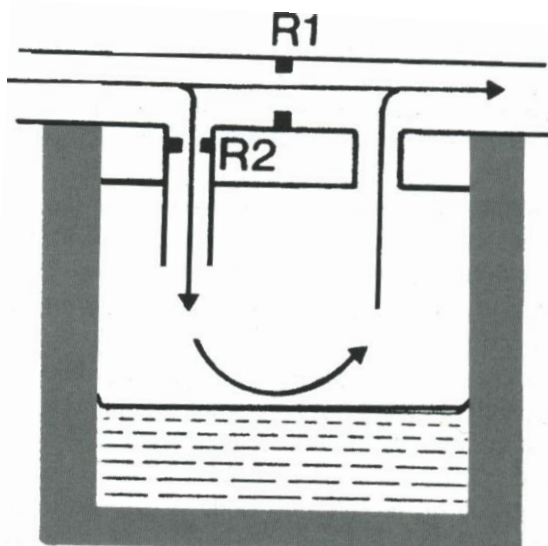


Figura 10: Schema di funzionamento di un evaporatore a ripartizione di flusso; R1 e R2 sono le resistenze variabili mediante la scala di calibrazione ⁵

Un'importante caratteristica di cui devono essere dotati gli evaporatori è la compensazione termica, dal momento che il processo di passaggio di stato da liquido a gassoso dell'anestetico alogenato, è un processo che richiede energia termica. Perciò, durante la fase di mantenimento dell'anestesia generale, la temperatura all'interno della camera di evaporazione va progressivamente calando, il che comporta, a parità di flusso, una riduzione di tensione di vapore dell'anestetico. Di conseguenza una riduzione della quantità di molecole asportate dalla camera di evaporazione e quindi una riduzione della concentrazione di anestetico erogata. Per ovviare a questo problema sono stati progettati degli evaporatori dotati di dispositivo di termo-compensazione e calibrati in modo specifico



Figura 11 : Evaporatore per Isoflorano

per un solo tipo di anestetico volatile. Gli evaporatori di utilizzo clinico presentano caratteristiche costruttive di termo-compensazione, tramite l'ausilio di dispositivi a soffietto o mediante lamine bimetalliche che diminuiscono la resistenza all'ingresso della camera di evaporazione man mano che scende la temperatura all'interno della stessa, aumentando quindi il flusso al suo interno, in modo da garantire un'erogazione costante di anestetico per tutta la durata dell'anestesia. Oltre a ciò i moderni evaporatori vengono costruiti con l'utilizzo di particolari leghe metalliche, dotate di un'elevata riserva calorica (il che rende ragione del peso elevato dei moderni evaporatori) e di una buona termoconducibilità che favorisce l'equilibrio tra la temperatura interna e quella ambientale.

Un'altra caratteristica ideale di un buon evaporatore è quella di erogare sempre la stessa concentrazione di anestetico anche con flussi di gas freschi molto differenti (compensazione di flussi) e per questo i moderni evaporatori sono progettati per funzionare in modo costante con flussi compresi tra 0,5 e 10 l/min. Anche la pressione intermittente nel circuito può influenzare l'erogazione dell'agente anestetico aumentandola in modo non prevedibile, per questo occorrono dispositivi di compensazione per la pressione. La differenza di volume esistente tra la camera di evaporazione e il circuito di by-pass comporta una differente espansione nei due compartimenti durante la fase del ciclo respiratorio in cui la pressione del circuito crolla. Questo problema in alcuni evaporatori è stato risolto con l'adozione di

una valvola all'uscita della camera di evaporazione che mantiene costante la pressione al suo interno; in altri, invece, si è provveduto a rendere uguale il volume di camera di evaporazione e circuito di by-pass.

Metodi di analisi degli anestetici per inalazione

L'utilizzo sempre più diffuso dei circuiti rotatori con rirespirazione dei gas esalati dal paziente e che quindi rendono difficilmente prevedibile la concentrazione di anestetico realmente respirata dal paziente, ha fatto nascere l'esigenza di misurare i gas volatili all'interno del circuito respiratorio. L'analisi sia quantitativa che qualitativa degli anestetici volatili trova quindi impiego in due principali settori dell'anestesia: quello clinico (intraoperatorio) per valutare la concentrazione inspirata nei circuiti a basso flusso e quello tecnico per l'analisi di miscele gassose nella taratura degli evaporatori.

Sebbene metodiche di analisi siano disponibili da diverso tempo, come spettrometria di massa, la gas-cromatografia e i metodi di misura che si basano sul principio dei cristalli piezo-elettrici. Solo recentemente, con l'avvento della spettrofotometria a infrarossi, si è assistito alla diffusione capillare del monitoraggio intraoperatorio dei gas anestetici.

Spettrometria di massa

La spettrometria di massa studia le correnti ioniche in relazione al rapporto massa/carica degli ioni stessi.

Il campione di gas da analizzare viene introdotto in una camera a vuoto e viene sottoposto ad una scarica elettrica che ne determina la ionizzazione, dopodiché gli ioni creati vengono accelerati e sottoposti all'azione di un campo magnetico che ne altera la traiettoria in base al loro rapporto massa/carica. Le informazioni ottenute vengono quindi inviate ad un elaboratore che analizza i dati e visualizza i risultati dell'analisi. Sebbene questa metodica sia molto precisa e rapida, nella pratica clinica incontra difficoltà dovute all'eccessivo costo dell'apparecchiatura.

Gas Cromatografia

La gascromatografia è fra le più moderne e diffuse tecniche microanalitiche in grado di separare una miscela nei suoi componenti e di rilevarli sfruttando la diversa distribuzione di essi fra due fasi differenti, tecniche generalmente riunite col termine cromatografia

E' un sistema a due fasi ,una fissa costituita da un solido attivo o da un liquido distribuito in un sottilissimo film su di un supporto solido inerte ed una mobile costituita da un fluido che percorre la colonna in intimo contatto con la fase stazionaria con cui essa è riempita.

Il campione in esame dopo l'introduzione e l'eventuale vaporizzazione viene trasportato dalla fase mobile lungo la colonna. I diversi componenti del campione si ripartiscono fra le due fasi secondo i rispettivi coefficienti di ripartizione, secondo un processo di adsorbimento o assorbimento legato alle caratteristiche del materiale di riempimento della colonna.

Tra la fase mobile e la fase stazionaria si ha successivamente il fenomeno opposto: la colonna cede i componenti del campione alla fase mobile. La velocità con cui la fase stazionaria cede il campione e successivamente lo cede alla fase mobile è diversa per ciascun componente della miscela campione e dipende dalla sua affinità per la fase stazionaria; in tal modo ciascun componente raggiunge l'estremità della colonna in tempi diversi e separato dagli altri gas vettore. All'uscita della colonna un sistema di rilevazione segnala i componenti che emergono separati e invia tali segnali ad un registratore.

Spettrometria ad assorbimento

Assorbimento nell'infrarosso

Alcuni anestetici inorganici e pressoché tutti gli organici assorbono nell'infrarosso vicino e medio; gli unici composti che non assorbono nell'infrarosso sono quelli dove non esiste un dipolo nella molecola in grado di essere modificato dalle radiazioni.

Sebbene un gran numero di spettrofotometri all'infrarosso che coprono tutta la gamma di lunghezza d'onda siano disponibili in commercio, per l'analisi degli anestetici per inalazione sono stati realizzati apparecchi molto sofisticati che ne permettono il rilievo ed il

dosaggio sfruttando radiazioni di lunghezza d'onda nota. Infatti uno dei vantaggi di questa metodica è dato dal fatto che gli agenti anestetici principalmente in uso hanno picchi di assorbimento situati in una banda di lunghezza d'onda compresa tra i 3,3 e i 3,5 mm. Nei moderni analizzatori di questo tipo le radiazioni emesse da una lampada ad infrarossi vengono divise in due raggi: uno che attraversa la camera di campionamento e l'altro che attraversa una camera di riferimento contenente aria; successivamente i raggi passano attraverso un filtro che seleziona una regione di spettro centrata a 3,3 mm, dove gli anestetici hanno il loro picco di assorbimento. I raggi così filtrati raggiungono un rilevatore. Il filtro è montato su di un disco rotante che genera un segnale aggiuntivo di riferimento, usato per assicurare stabilità allo strumento. Le misurazioni sono lineari e sono inviate e mostrate su di una scala graduata in un range compreso tra 0 vol % e 5 vol %.

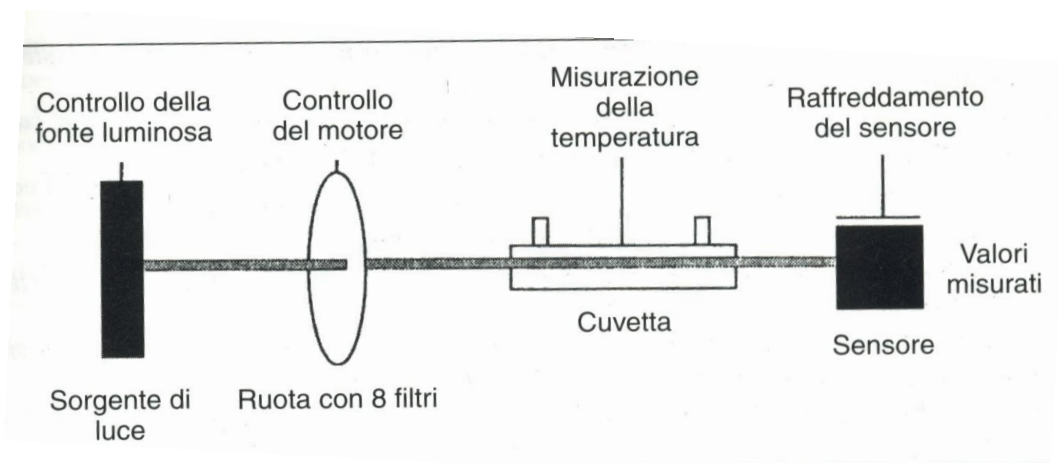


Figura 12: Principio di funzionamento dello spettrometro all'infrarosso ⁵

Per la similitudine di lunghezza d'onda e di trasmittanza degli agenti anestetici, questi apparecchi non potevano differenziarli ed è per questo che il gas in uso doveva essere pre-selezionato sull'apparecchio stesso. Attualmente vengono utilizzate altre frequenze di lettura che consentono anche l'individuazione automatica del gas in uso.

Con questo tipo di analizzatori è importante che nel campione da esaminare sia presente un solo tipo di agente volatile; minime sono le interferenze dovute alla presenza nel campione di protossido d'azoto, anidride carbonica e vapore acqueo.

Rilevanti invece sono le contaminazioni prodotte dalla presenza di metano nei gas esalati da animali erbivori che introduce un errore rilevante sulla misurazione, soprattutto

dell'Alotano ma anche dell'Isoflorano. Esistono, quindi, interferenze del metano nella misurazione degli anestetici volatili, che si fanno più rilevanti negli apparecchi che utilizzano infrarossi a bassa lunghezza d'onda e soprattutto durante anestesie a bassi flussi, dove il metano si accumula nel circuito respiratorio ⁶. Questo potrebbe andare ad influenzare la lettura dell' ET_{ISO} e in un sistema che si basa su questa rilevazione per valutare il quantitativo di anestetico da infondere potrebbe essere un motivo di sottodosaggio. Apparecchi per l'analisi dei gas anestetici più moderni sono indenni da alterazioni dovute a metano nei gas esalati.

Parte Sperimentale

Introduzione

Il bisogno per tecnologie che siano meno inquinanti e meno costose è percepito sempre di più come un'urgenza alla quale la scienza deve dare una risposta. Gli anestetici inalatori largamente utilizzati in anestesia veterinaria ed in particolare negli animali di grossa mole (cavalli, bovini) sono responsabili di contribuire all'effetto serra. A parità di massa il loro effetto di intrappolamento, dei raggi ultravioletti è di molte volte superiore all'effetto dell'anidride carbonica, mentre il tempo di permanenza negli alti strati dell'atmosfera è giudicato essere tra i 4 e 21 anni¹. Un fattore limitante per diminuire il consumo di anestetico gassoso è il vaporizzatore. Il passare dei decenni ha visto il mutare notevolmente l'aspetto, dei vaporizzatori utilizzati per l'erogazione dei gas anestetici. Molti dei problemi che limitavano la loro precisione ed affidabilità un tempo, adesso sono solo un ricordo. Tuttavia il loro funzionamento intrinseco non è mutato in tutti questi anni e la vaporizzazione rimane largamente dipendente dalle condizioni ambientali come pressione atmosferica e temperatura ambientale come per i primi prototipi. Tuttavia l'evolversi dell'equipaggiamento a disposizione dell'anestesista ha, progressivamente, messo in luce i limiti concettuali di questo strumento. Un limite evidente è la necessità di agire sui flussi freschi per aumentare, o diminuire, la quantità di anestetico presente nel circuito e quindi nel paziente. Quindi ogni qualvolta l'anestesista voglia cambiare la concentrazione di anestetico, una parte di esso, già erogato dovrà essere eliminato per essere rimpiazzato da altro gas contenente una concentrazione diversa di anestetico. E' ovvio che il consumo di anestetico non sarà mai particolarmente basso nelle prime fasi dell'anestesia e in tutte le situazioni in cui ci sia la necessità di cambiare il livello dell'anestesia frequentemente e/o velocemente. Altro limite è la difficoltà di digitalizzare tale strumento e quindi metterlo in comunicazione con tutti quegli strumenti elettronici che compongono un moderno carrello d'anestesia. Inoltre è complesso conoscere quanto anestetico è stato realmente erogato da un vaporizzatore in un certo lasso di tempo. In più il suo funzionamento costringe ad un'anestesia più qualitativa che quantitativa, scoraggiando così il risparmio di anestetico. Scopo di questa ricerca è sostituire l'erogazione d'Isoflorano con vaporizzatore, tramite l'iniezione diretta nel circuito respiratorio per mantenere l'anestesia gassosa di cavalli sottoposti ad interventi chirurgici vari. Tale iniezione sarà effettuata tramite l'utilizzo di una pompa a siringa controllata da un computer.

Introduzione al modello di Lowe e sue evoluzioni

L'utilizzo del circuito rotatorio con calce sodata presenta innumerevoli vantaggi rispetto ai circuiti aperti o semiaperti. L'umidificazione e il riscaldamento dei gas respiratori, la possibilità di ventilare pazienti di grandi dimensioni senza temere l'accumulo di anidride carbonica e il contenimento dei costi, sono alcuni dei vantaggi riscontrabili nel suo utilizzo. Tanto più bassi sono i gas freschi introdotti nel sistema, tanto più i vantaggi sopra descritti sono rilevanti. Ci sono molti fattori che limitano l'uso di bassi flussi nella clinica di tutti i giorni: la necessità di denitrogenare il paziente, l'accumulo di sostanze potenzialmente tossiche, il bisogno di fornire molto anestetico volatile nelle prime fasi d'anestesia, la limitata capacità dei vaporizzatori (i meno moderni in particolare) di mantenere costante la percentuale di anestetico erogata anche a bassi flussi e la necessità di aumentare i flussi ogni qual volta si voglia variare la percentuale di gas anestetico erogato dal sistema respiratorio. In realtà, come gli ultimi tre punti ricordati sopra fanno intravedere, l'utilizzo dell'evaporatore condiziona pesantemente l'uso clinico dei bassi flussi. Il fatto che l'aumento della quantità di alogenato nel circuito, sia legato all'aumento dei gas che fluiscono nel vaporizzatore, obbliga l'anestesista ad usare flussi relativamente alti. Qualsiasi variazione della concentrazione dell'anestetico, voglia essere fatta nel sistema respiratorio utilizzando un evaporatore, comporta uno spreco di gas ricchi di alogenato che devono comunque essere eliminati dal circuito, essendo sostituiti dai gas freschi. Qualora si volesse variare la concentrazione utilizzando flussi freschi molto bassi, chiudendo il più possibile il sistema bypass dell'evaporatore, i tempi potrebbero essere talmente lunghi da non avere applicabilità clinica. Un altro limite rilevante dell'uso di questo circuito è l'impossibilità di prevedere con esattezza la quantità di anestetico nei gas inspiratori che è la risultante del gas fresco sommato al gas proveniente dalla calce sodata. Tuttavia questo limite è stato superato con l'uso del monitoraggio dell'end tidal (ET) dell'anestetico alogenato, che né valuta la concentrazione un respiro dopo l'altro.

Per questo motivo Lowe⁸ studiò e creò un modello matematico teorico in cui viene calcolato il quantitativo di anestetico in forma liquida da infondere direttamente nel circuito per riempirlo (Prime Dose) e mantenere (Unit Dose) la concentrazione alveolare di anestetico ad un valore prestabilito seguendo infusioni programmate ad intervalli di tempi crescenti. Il modello introdotto da Lowe e Ernst⁸ dà la possibilità di calcolare la dose di

liquido anestetico richiesto per raggiungere (Prime Dose) e mantenere (Unit Dose) una specifica concentrazione alveolare. Per calcolare la Prime Dose e la Unit Dose, Lowe utilizza le seguenti formule:

$$\text{Prime Dose: } ((V_{\text{CIRC}} + V_{\text{FRC}}) \times f \text{ MAC}) + (f \text{ MAC} \times \lambda_{\text{B/G}} \times Qt)$$

$$\text{Unit Dose: } 2 \times f \text{ MAC} \times \lambda_{\text{B/G}} \times Qt$$

dove V_{circ} è il volume in ml del circuito; V_{FRC} è la capacità funzionale residua (per il cane 32 mL Kg⁻¹ (⁹); per il cavallo 22 mL Kg⁻¹); $f \text{ MAC}$ è il multiplo di MAC (%); $\lambda_{\text{B/G}}$ è il coefficiente di ripartizione sangue/gas ; Qt è l'output cardiaco (dl/min), quest' ultimo calcolato come $200 \times \text{kg}^{0,75} \text{ mL/ min}^{10}$.

Per convertire gli mL di vapore in mL di liquido i risultati sono stati divisi per un coefficiente proprio del gas anestetico.

Nell'equazione si immette la concentrazione alveolare desiderata ($f \text{ MAC}$), il coefficiente di solubilità sangue/gas dell'anestetico, e il peso del soggetto che serve per calcolare l'output cardiaco (Qt) e la capacità funzionale residua (FRC). In teoria, secondo Lowe, l'uptake del soggetto diminuisce in maniera inversamente proporzionale alla “radice quadrata del tempo”, di conseguenza, dopo aver iniettato la Prime Dose al minuto zero, e iniettando la Unit Dose ai minuti 0,1,4,9,16 ecc, si dovrebbe riuscire a mantenere la concentrazione alveolare stabilita. La Prime Dose avrebbe dovuto immettere il gas nel circuito e nel sangue arterioso alla pressione parziale specificata; successivamente la Unit Dose avrebbe dovuto sostenere l'uptake tissutale necessario nell'intervallo di tempo, fino all'iniezione successiva.

Dal momento che uno dei problemi dell'anestesia veterinaria di oggi è il costo dell'anestesia stessa, l'iniezione intermittente di liquido anestetico direttamente all'interno di un circuito respiratorio chiuso ed a bassi flussi, in quantitativi calcolati sul singolo soggetto ed ad intervalli sempre maggiori, potrebbe essere una soluzione per effettuare anestesi con meno utilizzo di anestetico stesso, inoltre, con l'iniezione di quantità note, sarà possibile sapere il quantitativo esatto di anestetico utilizzato cosa difficile da fare coi normali vaporizzatori.

In teoria questa metodica, potrebbe modificare l'ET molto più velocemente di quanto si faccia adesso e senza la necessità di variare i flussi, limitando così l'utilizzo di alogenato e l'inquinamento della sala chirurgica.

Questo modello è stato valutato nell'uomo usando Methoxyflurano ⁸, Alotano ^{8 11 12}, Enflorano ^{8 11 12 13 14}, Isoflorano ^{7 11 13}, Desflorano ^{12 14} e Sevoflorano ¹⁴ con vari risultati: alcuni hanno trovato il modello molto accurato, mentre altri l'hanno ritenuto inadeguato, dal momento che la concentrazione di anestetico alveolare differiva sensibilmente da quella prevista.

Il modello di Lowe è stato testato anche su cani con Alotano, Isoflorano ¹⁵ e Sevoflorano ¹⁶ e nei cavallo con Isoflorano ¹⁷. Moens ¹⁶ ha introdotto la "Average Dose", calcolata come $(\text{Prime Dose} + 2\text{Unit Dose}) / 4$ e utilizzata nelle prime 4 infusioni effettuate al minuto 0,1,2,3, evitando di somministrare grandi quantitativi di anestetico in poco tempo. Ha anche stabilito che, almeno per il cane, la Qt dovesse essere ridotta all'80% a causa della premedicazione, modificando la formula in $200 \times \text{kg}^{0,75} \times 0,8 \text{ mL/ min}$.

Olson ¹⁸ invece sperimentò la tecnica in cavalli non sottoposti a chirurgia e decise di non somministrare la "Prime Dose" dal momento che a suo avviso avrebbe generato un'imponente ipotensione. La somministrazione di Isoflorano solo come "Unit Dose" produsse un continuo cambiamento dell'ET con un aumento della concentrazione subito dopo l'iniezione che diminuì progressivamente, ma il valore medio di ET_{ISO} era approssimato al target. Olson ¹⁸ suggerì, per una concentrazione più stabile, un'infusione continua durante gli intervalli di tempo.

Materiali

Equipaggiamento di anestesia

In questa tesi sperimentale sono state effettuate 10 anestesie gassose utilizzando Isoflorano in forma liquida in un circuito rotatorio semi chiuso a bassi flussi. Otto operazioni sono state effettuate presso il Centro Medico Equino s.r.l. Via Trieste Guido 21 Limena (PD); mentre due operazioni sono state effettuate presso la Facoltà di Medicina Veterinaria di Padova, Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie, via dell'Università 2, Legnaro (PD). E' stato utilizzato un Carrello anestesia inox Grossi Animali, Samed elettromedicali s.r.l., Merlino (LO), Italia con Ventilatore grossi animali Classe EI: 1 tipo B, Samed elettromedicali s.r.l., Merlino (LO), Italia di 17,5 Litri di volume. Al carrello era collegato un circuito respiratorio con tubi corrugati di diametro di 3 cm per una lunghezza di 160 cm per ramo. Era presente anche un canestro di calce sodata, riempito per il 70 % da calce. Il volume totale del circuito era di 28,6 Litri.

Nel ramo inspiratorio era inserito un connettore con ago da 14 G collegato attraverso un connettore a spirale in polietilene (Lectro-Spiral Polyethylene Coiled I.V. Extension Set, Vygon Corporation) alla pompa infusione Graseby 3500, Smiths medical International ltd, Hythe, Kent, UK con montata una siringa da 60 mL ripiena di Isoflorano liquido. A sua volta la pompa era collegata ad un PC portatile Acer Aspire 9424 WSMi, Acer Inc, China.

Monitoraggi

La $ETCO_2$ (anidride carbonica espirata), la $Fi(CO_2)$ (anidride carbonica inspirata %), la ETO_2 (ossigeno espirato %), la $Fi(O_2)$ (ossigeno inspirato %), la ET_{AA} (anestetico espirato %), Fi_{AA} (anestetico inspirato %), AA (la tipologia di anestetico utilizzato), e la RR (frequenza respiratoria) sono stati monitorizzati utilizzando il monitor Datex Capnomac ultima, (Datex Ohmeda, Helsinki, Finlandia) che era collegato attraverso un connettore alla biforcazione dei 2 rami inspiratorio ed espiratorio, a pochi centimetri dalla connessione col tracheotubo (Figura 14); i gas analizzati venivano rimessi nel circuito nel ramo espiratorio con un connettore con ago da 14 G. Per il monitoraggio dei parametri cardiaci è stato utilizzato Datex Cardiocap II, (Datex Ohmeda, Helsinki, Finlandia), collegato a tre elettrodi

posizionati sul torace dei cavalli, mentre il saturimetro è stato posizionato sulla lingua. Entrambi i monitor erano connessi a 2 PC portatili che registravano su foglio Microsoft Excel ogni minuto questi parametri. (Figura 13)

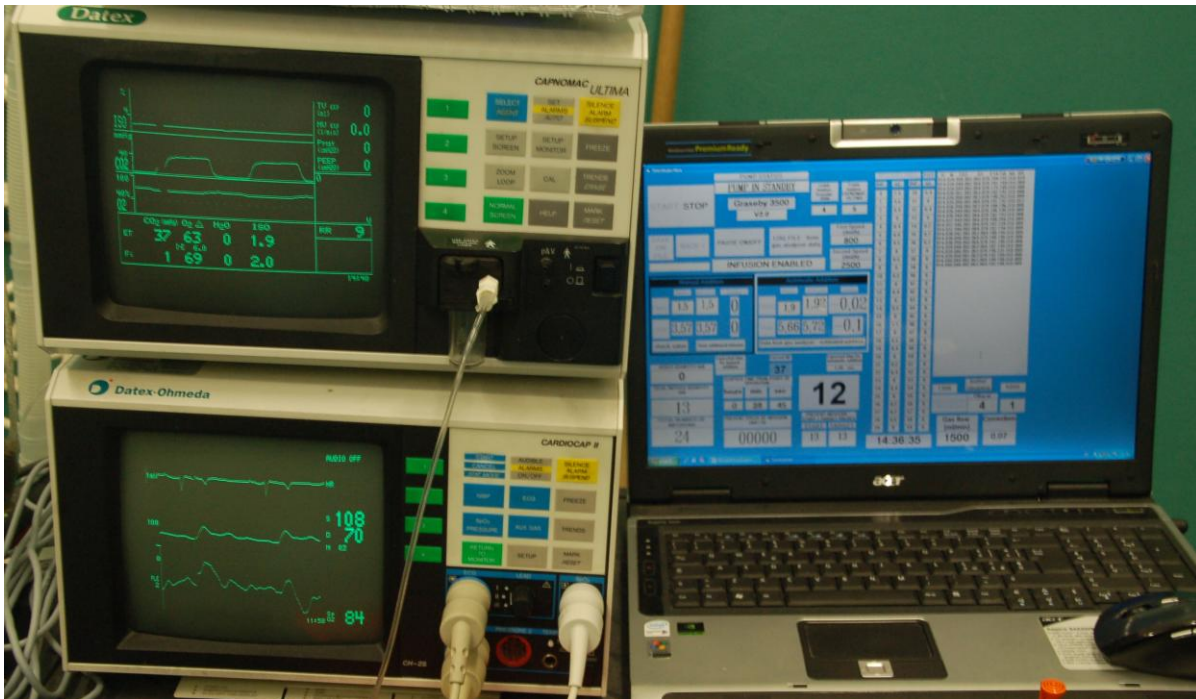


Figura 13: Strumentazione utilizzata durante le operazioni: in alto a sinistra monitor Datex Capnomac ultima, ULT-1-21-03, Datex Ohmeda, Helsinki, Fillandia ; sotto Datex Cardiocap II, CH-2S, Datex Ohmeda, Helsinki, Fillandia e a destra il Pc portatile Acer Aspire 9424 WSMi, Acer Inc, China, utilizzato per comandare la pompa Graseby 3500.

I parametri rilevati con il Cardiocap II sono stati raccolti con un Asus Eee PC 1000 H, ASUSTek Computer Inc, China, in cui era installato un software secondario creato appositamente che registrava su foglio Microsoft Excel frequenza cardiaca (FC), pressione venosa centrale sistolica (IBP Sistolic), diastolica (IBP Diastolic) e media (IBP Mean), temperatura (Temp) e saturazione O₂ (SpO₂ %).

F.C.	F.R.	IBP Sistolic	IBP Diastol	IBP Mean	Temp °C	SpO ₂ %
0		0	0	0	0,0	0

I parametri rilevati con il Datex Capnomac ultima venivano invece registrati dal PC portatile Acer Aspire 9424 WSMi, Acer Inc, China.



Figura 14: Carrello di anestesia utilizzato per le prove. 1) pompa ad infusione Graseby 3500 2) circuito modificato 3) canestro di calce sodata 4) connettore pompa-circuito 5) connettore per rilevazione ET_{ISO}



Figura 15: Pompa infusionale Graseby 3500, Smiths medical International ltd, Hythe, Kent, UK con montata una siringa da 60 mL ripiena di Isoflorano liquido; Figura 16: Particolare: attacco del connettore al ramo inspiratorio.

Il Software principale

Nel Acer Aspire 9424 WSMi era installato un software creato appositamente per calcolare il volume di anestetico da iniettare e comandare la Graseby 3500. Sono state create più versioni del software, dal momento che sono state man mano apportate modifiche sia alla formula che alla tempistica di iniezione.

Evoluzione del programma

Il primo passo è stato quello di creare un software che potesse calcolare immediatamente la Prime e la Unit Dose utilizzando la formula di Lowe con la modifica del Q_t di Moens¹⁶, per poi poterle iniettare automaticamente nei tempi dettati dal modello teorico di Lowe, direttamente nel ramo inspiratorio del circuito respiratorio.

Si è proceduto quindi a testare l'infusione con Isoflorano, su cani sottoposti ad anestesia generale per esami TAC, quindi non sottoposti a stimoli chirurgici. I risultati non sono stati soddisfacenti, poiché dopo i primi minuti in cui si osservava un rapido aumento dell' ET_{ISO} successivamente questo calava velocemente e l'aumentare degli intervalli di tempo tra un'infusione e l'altra risultavano tali da costringerci ad infondere degli mL di anestetico aggiuntivi attraverso la "Manual Addition" o addirittura in un caso ad utilizzare il vaporizzatore per mantenere il Target.

Si è deciso successivamente di effettuare i test su cavalli, sottoposti a diverse tipologie di interventi, dal momento che il quantitativo di anestetico volatile utilizzato è maggiore e quindi, se la tecnica avesse dato risultati positivi, anche tutti i vantaggi di questa tecnica sarebbero stati maggiori. Inoltre la tolleranza della pompa infusione era di $\pm 0,1$ mL, il che è un limite accettabile in un soggetto di 450 Kg, mentre sarebbe stato inaccettabile in un soggetto di 20 Kg come può essere un cane di peso medio.

Visti i risultati negativi delle prove sui cani si è deciso di abbandonare l'uso clinico della teoria di Lowe così come presentata, mantenendo però il calcolo della dose iniziale. Quindi il soggetto avrebbe ricevuto le 4 Average Dose nei primi tre minuti. Tuttavia il mantenimento del target sarebbe stato eseguito tramite un sistema più sofisticato. Il computer che pilotava la pompa sarebbe stato connesso al lettore dei gas respiratori. Da questi dati il computer selezionava quelli riguardanti ET_{ISO} e calcolava la dose di Isoflorano

da infondere per arrivare al target reimpostato dall'anestesista sul computer stesso. La formula utilizzata era la seguente:

$$2 \times (f \text{ MAC} - \text{ET}_{\text{ISO}}) \times \lambda_{\text{B/G}} \times \text{Qt}$$

dove ET_{ISO} è il valore rilevato dall'analizzatore dei gas; $f \text{ MAC}$ è il multiplo di MAC (%); $\lambda_{\text{B/G}}$ è il coefficiente di ripartizione sangue/gas ; Qt è l'output cardiaco (dl/min), quest'ultimo calcolato come $200 \times \text{kg}^{0,75} \times 0,8 \text{ mL/min}^{15}$

Questo ciclo fu impostato, inizialmente ogni tre minuti. Dati i risultati insoddisfacenti, ET_{ISO} si abbassava notevolmente nell'intervallo tra un'infusione e l'altra, fu deciso di rendere sempre più ravvicinati gli intervalli di somministrazione. L'ultima prova fu eseguita con un intervallo di 40 secondi, ma il sistema invece di migliorare le proprie performance (intese come minore variazione intorno al target prestabilito) peggiorò. Questo fu imputato al fatto che 40 secondi non fossero sufficienti perché la somministrazione di Isoflorano si vaporizzasse, fosse inalata e poi esalata cambiando realmente l' ET_{ISO} . Il risultato era che la somministrazione successiva si basava su un ET_{ISO} più bassa di quella raggiunta di lì a poco con la conseguenza che la successiva iniezione risultava in overdose. A questo punto il ciclo di lettura e infusione fu fissato ad un minuto, intervallo che aveva mostrato i risultati migliori.

Per sostenere le perdite si è pensato di introdurre una correzione: ogni minuto veniva calcolato il flusso di gas perso quindi si calcolava il quantitativo in mL di anestetico da aggiungere alla normale infusione in base all' ET_{AA} . La formula utilizzata era la seguente:

$$(\text{Gas Flow} - (\text{kg}^{0,75} \times 10 \times 0,7) \times \text{ET}_{\text{AA}}/100)$$

dove: Gas Flow è il flusso di O_2 utilizzato in quel momento (espresso il mL/min); $\text{kg}^{0,75} \times 10 \times 0,7$ è il consumo di O_2 in anestesia; $\text{ET}_{\text{AA}}/100$ è il valore espirato di anestetico presente nel tubo espiratorio. Il tutto diviso per il fattore di conversione Gas/liquido dell'anestetico scelto.

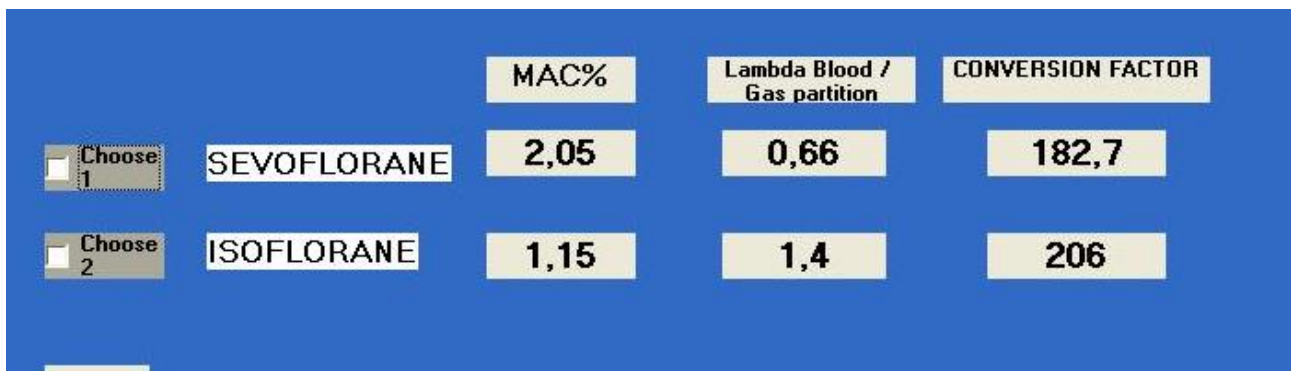
E' stato modificato anche il secondo moltiplicatore Qt che veniva portato da $0,8^{15}$ a 1 ad eccezione che nella Prime e nella Average Dose, mantenendo il valore sempre modificabile.

Dopo questa modifica il sistema “Close Loop Infusion” era a punto. Purtroppo il sistema causava un overdose nelle prime fasi quando le 4 Average Dose venivano iniettate. Per migliorare le performance iniziali fu deciso di infondere una Prime Dose nei primi due minuti e iniziare dal terzo minuto a far ciclare il sistema con il Close Loop system. Arrivati a queste modifiche il sistema fu pronto per essere testato nella prova definitiva.

Di seguito viene descritto il programma definitivo.

Prima schermata :

MAC, $\lambda_{B/G}$, e il coefficiente per trasformare gli mL di gas in mL di liquido essendo propri dell’anestetico sono stati riassunti in una tabella nella pagina iniziale del programma, dal momento che si è data la possibilità di scegliere tra Isoflorano e Sevoflorano.



		MAC%	Lambda Blood / Gas partition	CONVERSION FACTOR
<input type="checkbox"/> Choose 1	SEVOFLORANE	2,05	0,66	182,7
<input type="checkbox"/> Choose 2	ISOFLORANE	1,15	1,4	206

Una volta scelto l’anestetico da utilizzare si poteva decidere se inserire manualmente anche gli altri valori della formula oppure inserire solo 3 valori (f, V_{circ} , e il peso in kg).

Schermata di inserimento completo dei dati:

The screenshot shows a data entry form with the following fields and labels:

- Insert "f" (pure number) : E.g. 1,1** (input field: blue)
- Insert MAC (%) : E.g. 1,15** (input field: white)
- Insert VFRC (ml) : E.g. 22** (input field: white)
- Insert Blood gas partition coefficient (pure number) : E.g. 1,4** (input field: white)
- Insert Vcirc (ml) : E.g. 28600** (input field: black)
- Insert first multiplier factor QT (ml) E.g. : 200** (input field: white)
- Insert raising QT (use comma for decimals !) (E.g. 0,75)** (input field: white)
- Insert second multiplier factor QT (pure number : E.g. 0,8)** (input field: white)
- Patient's weight (Kg) : E.g. 30,7** (input field: grey)
- Insert final divisor (pure number) : E.g. 206** (input field: white)

In dettaglio:

The detailed view shows the following fields and labels:

- Insert MAC (%) : E.g. 1,15** (input field: white)
- Insert VFRC (ml) : E.g. 22** (input field: white)
- Insert Blood gas partition coefficient (pure number) : E.g. 1,4** (input field: white)
- Insert first multiplier factor QT (ml) E.g. : 200** (input field: white)
- Insert raising QT (use comma for decimals !) (E.g. 0,75)** (input field: white)
- Insert second multiplier factor QT (pure number : E.g. 0,8)** (input field: white)

- * Insert MAC (%) : inserire la MAC propria dell'anestetico scelto (E.G. Isoflorano = 1,15)
- * Insert VFRC (mL) : inserire la capacità funzionale residua (E.G. per il cavallo: 22)
- * Insert Blood gas partition coefficient (pure number) : inserire il coefficiente di ripartizione sangue/gas ($\lambda_{B/G}$)
- * Insert first multiplier factor QT (mL): inserire primo moltiplicatore del Qt (E.G. 200)¹⁰
- * Insert raising QT : inserire l'esponente da applicare al peso (E.G. 0,75)¹⁰
- * Insert second multiplier factor : inserire secondo moltiplicatore del Qt (E.G. 0,8)¹⁷

Insert final divisor (pure number)
: E.g. 206

* Insert final divisor : inserire il coefficiente di divisione gas/liquido proprio dell'anestetico scelto.

Schermata di inserimento dati base :

Insert "f" (pure number) 1,3	Insert Vcirc (ml) 28600	Insert patient's weight (Kilos) 450
--	-----------------------------------	---

Calculate prime dose	Calculate unit dose	Calculate average dose
-----------------------------	----------------------------	-------------------------------

Scelti i dati necessari il programma che automaticamente calcolava la Prime Dose, la Unit Dose e la Average Dose.

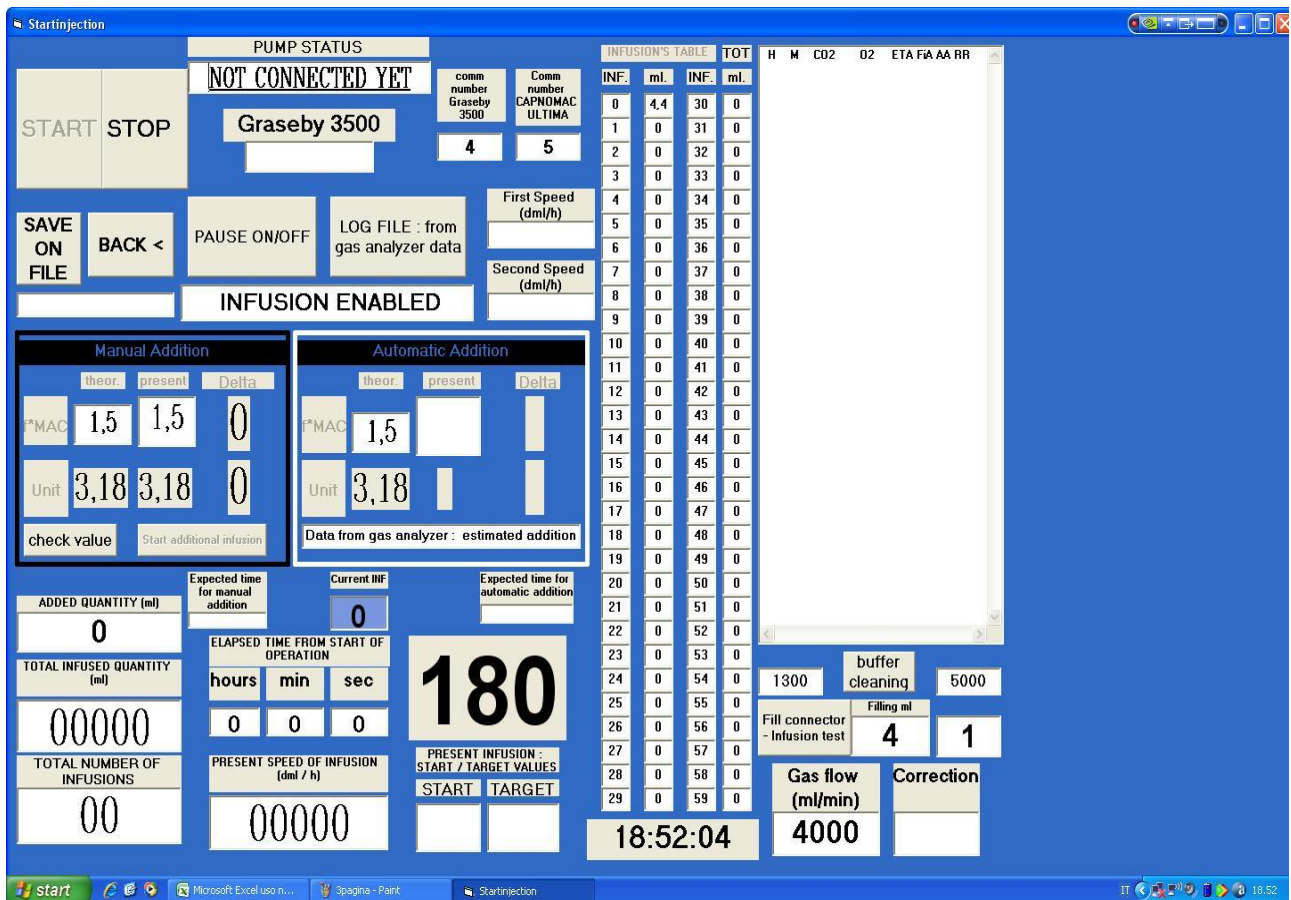
Una volta selezionate le velocità di infusione della Prime Dose e della Unit Dose si sceglieva la modalità di iniezione (4 infusioni Average di 40 secondi nei primi 5 minuti oppure un'infusione di 2 minuti con la Prime Dose)

table 1					table 2	
	INF	ml	min.	sec.		
A	0	3,80	2	17	Insert first infusion's speed (10-12000 dml/h)	1000
A	1	2,4	0	35	Insert second infusion's speed (10-12000 dml/h)	2500
A	2	2,4	0	35	push to calculate	
A	3	2,4	0	35		

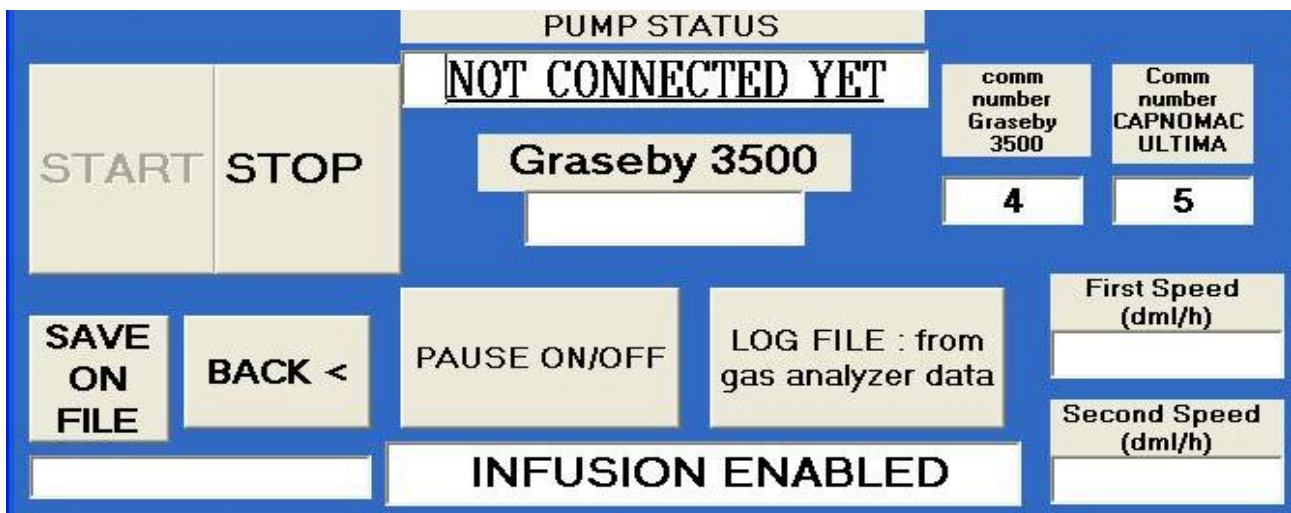
Prime	INF	ml	min.	sec.
	0	3,80	2	17

This table is used when you would like to have the first infusion (0) with a quantity

Successivamente si passava all'ultima schermata:

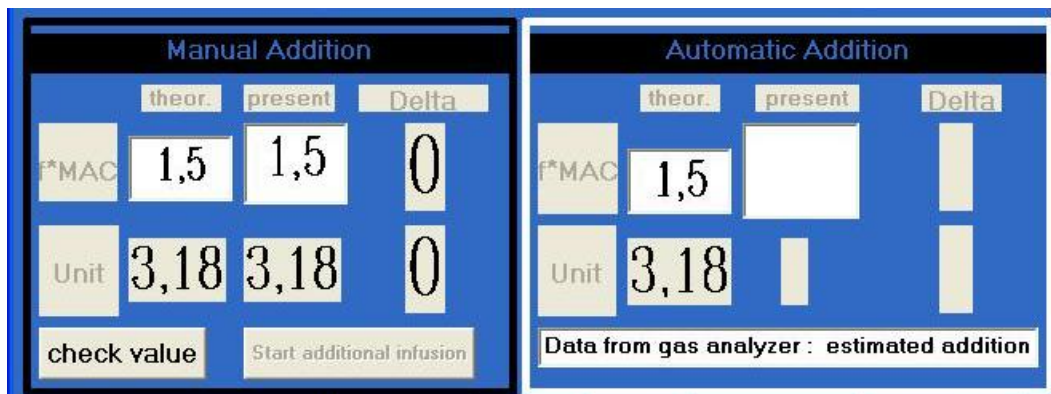


In dettaglio :



* Pulsante START/STOP : per far partire il programma con la prima infusione: se non viene cliccato lo STOP dopo la Prime Dose, ogni minuto viene automaticamente iniettato il quantitativo necessario a raggiungere il target. Con lo STOP si può interrompere un'infusione; cliccando poi su START nuovamente il programma riprende.

- * PUMP STATUS : Stato della pompa (non ancora connessa/in infusione/in allarme)
- * SAVE ON FILE: Possibilità di salvare i dati inseriti all’inizio e le velocità scelte su un file, per poi poterlo caricare e passare direttamente a questa pagina senza inserire nuovamente i dati
- * BACK < : Possibilità di tornare alla pagina precedente.
- * PAUSE ON/OFF (INFUSIONE ABILITATA/DISABILITATA): possibilità di inibire l’infusione successiva.
- * LOG FILE :from gas analyzer data : è uno dei due metodi per salvare su file Excel i dati raccolti dall’analizzatore dei gas (ogni 20 secondi registra : ora, minuto, ET_{CO_2} , Fi_{CO_2} , ET_{O_2} , Fi_{O_2} , ET_{AA} , Fi_{AA} , AA, RR)
- * First speed (dmL/min) e Second speed (dmL/min) : velocità di infusione della Prime Dose, e velocità di infusione delle successive iniezioni.
- * Comm number (GRASEBY 3500/ CAPNOMAC ULTIMA) : numero della porta seriale a cui sono collegati la pompa Graseby e l’analizzatore Capnomac.



Manual Addition: possibilità di impostare manualmente il Target (f MAC) e l’ ET_{ISO} (present) e iniettare un quantitativo di anestetico voluto in qualsiasi momento (calcolato in base alla differenza fra “f MAC theor” e “present”: Delta).

- * Check value: per calcolare il quantitativo.
- * Start additional infusion: per iniziare l’infusione.

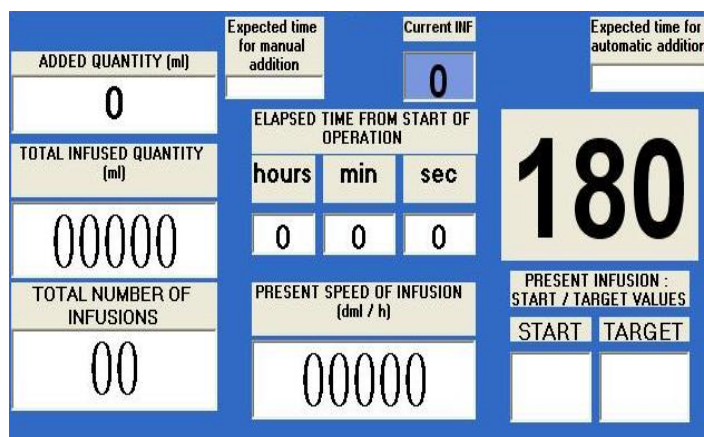
Automatic Addition: infusione automatica. Il software riceve il dato ET_{ISO} dall'analizzatore Capnomac e lo inserisce in "present f MAC", e calcola il quantitativo da infondere e, al minuto successivo, inietta automaticamente. Il target (f MAC theor) è modificabile in qualsiasi momento. Se ET_{ISO} è maggiore del target l'infusione non parte.

* Data from gas analyzer : estimated addition: tempo impiegato dalla pompa ad iniettare il quantitativo calcolato utilizzando la seconda velocità impostata.

* ADDED QUANTITY (mL): mL di anestetico iniettato con l'infusione manuale.

* TOTAL INFUSED QUANTITY (mL) : mL di anestetico iniettato in totale.

* TOTAL NUMBER OF INFUSIONS : numero totali di infusioni.



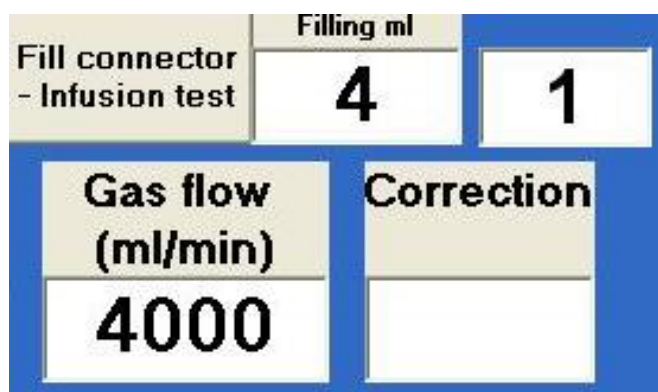
* ELAPSED TIME FROM START OF OPERATION : tempo passato dall'inizio delle infusioni.

* PRESENT SPEED OF INFUSION (dmL/ h) : velocità attuale di infusione.

* Current INF : numero attuale di infusione.

* PRESENT INFUSION: START /TARGET VALUES : ML totali iniettati fino a questo momento e mL totali previsti dopo l'iniezione in corso.

* 180 : timer di 180 secondi per la prima infusione (se è stata scelta questa modalità di infusione), terminati questi secondi il timer partirà da 60.



* Fill connector- Infusion test : primo pulsante da cliccare, per fare un test dei collegamenti e nello stesso tempo riempire il connettore che dalla siringa va all'ago per evitare la formazione di bolle d'aria

* 1: Secondo fattore moltiplicativo di Q_t (1= 100%). Il valore è modificabile.

* Gas flow (mL/min) : flusso di O_2

* Correction : mL aggiunti all'iniezione dovuti al flusso di O_2

Ogni dato veniva registrato automaticamente in un foglio Excel:

* Nella prima pagina venivano registrati: Minuto progressivo; Quantità dosata ad ogni infusione (in ML); Quantità dosata progressiva ; Quantità integrativa dosata manualmente; Totale quantità integrativa dosata manualmente; Somma di quantità dosata e di quantità integrativa; Gas flow (mL/min)

MINUTO PROGRESSIVO	QUANTITA' DOSATA AD OGNI INFUSIONE (IN ml)	QUANTITA' DOSATA PROGRESSIVA	QUANTITA' INTEGRATIVA DOSATA MANUALMENTE	TOTALE QUANTITA' INTEGRATIVA DOSATA MANUALMENTE	SOMMA DI QUANTITA' DOSATA E DI QUANTITA' INTEGRATIVA	GAS FLOW (ml/min)
-----------------------	--	------------------------------------	--	---	--	----------------------

* Nella seconda pagina venivano registrati ogni 20 secondi : ora, minuto, ET_{CO_2} , Fi_{CO_2} , ET_{O_2} , Fi_{O_2} , ET_{AA} , Fi_{AA} , AA, RR

* Nella terza pagina veniva creato un grafico con l'andamento di ET_{AA} , Fi_{AA} , e Target (in ascissa i valori x 100 e in ordinata il numero progressivo di analisi dei gas)

Metodi

Validazione del sistema d'infusione

Erano inclusi nello studio, tutti i cavalli mantenuti in anestesia con Isoflorano, per un tempo superiore a 30 minuti, riferiti al “Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie” dell’Università di Padova (Legnaro) o al “Centro Medico Equino” ospedale veterinario privato (Limena, PD). Il protocollo anestesilogico non era standardizzato, se non per il mantenimento con Isoflorano. Il software sopra descritto veniva impostato, considerando che il Target di Isoflorano espirato (ET_{ISO}) nelle fasi iniziali fosse di 1,5 % per tutti i soggetti, quindi il valore iniziale di “f” è stato 1,3 ($MAC_{ISO} \times 1,3 = 1,5$). Era sempre utilizzata l’opzione “Inserimenti minimi”.

In base a questi dati e al peso del cavallo in anestesia, il software calcolava la Prime Dose, la Unit Dose e l’Average Dose. Nel caso in cui un cavallo fosse anestetizzato subito dopo un altro, il volume del circuito da riempire veniva posto a 0 per il calcolo della Prime Dose.

La velocità d’infusione dell’Isoflorano nel circuito era scelta in modo che la Prime Dose fosse iniettata in 2 minuti. Durante il mantenimento la velocità d’infusione era 250 mL h^{-1} in modo da iniettare in pochi secondi gli mL di anestetico necessario.

Prima di ogni anestesia il circuito respiratorio era controllato il livello di perdite di gas alla pressione interna di $20 \text{ cmH}_2\text{O}$. In tutti i casi le perdite sono risultate tra $1,2$ e $1,35 \text{ L min}^{-1}$

Per cercare di limitare il problema delle perdite, il software ogni minuto integrava la Unit Dose con un quantitativo di anestetico (“correzione”) relativo al flusso e all’ ET_{ISO} . Quindi il sistema infondeva una dose di anestetico pari al prodotto tra l’ ET_{ISO} e il flusso fresco somministrato in un minuto, sottratto della quantità di ossigeno metabolizzato dal paziente.

Per garantire un buon apporto di ossigeno sono stati utilizzati alti flussi (4 L/min) per i primi minuti, fino a quando il $Fi O_2$ (Ossigeno inspirato) non raggiungeva il 0.7 (70%), da quel momento i flussi venivano abbassati a 2 L/min salvo diverse necessità.

Ogni cavallo sottoposto all’anestesia era ventilato meccanicamente, e la frequenza iniziale per ogni cavallo è stata impostata su 7 atti respiratori al minuto. I valori ET_{ISO} sono stati

misurati ogni 20 secondi dal Capnomac e inviati al PC, per poi essere registrati in un foglio Microsoft Excel.

Il monitor dei gas respiratori Capnomac Ultima era stato calibrato per la misurazione di tutti i parametri respiratori poco prima dell'inizio dell'esperimento.

Per validare il sistema, era calcolato l'errore percentuale ($PE = (misurazione\ valutata - misurazione\ predetta) / misurazione\ predetta$); la mediana dell'errore percentuale, per calcolare i bias (MDPE = mediana dei PE) ; e la mediana dei valori assoluti del errore percentuale per calcolare l'accuracy (MDAPE = mediana dei valori assoluti del PE)¹⁹.

Comparazione del consumo tra due gruppi mantenuti in Isoflorano somministrato con vaporizzatore (Gruppo Vap) o con il sistema TCI (Gruppo TCI) sopra descritto

Sono stati analizzati i record d'anestesia compresi tra il 2005 e il 2009, di cavalli sottoposti ad interventi ortopedici e mantenuti con Isoflorano presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova. Erano esclusi: tutti i casi in cui i cavalli non fossero stati ventilati dall'inizio dell'anestesia gassosa; tutti i casi in cui l'anestesia gassosa era durata meno di 30 minuti; quei record in cui i dati sul flusso e sul settaggio del vaporizzatore non fossero stati riportati o non fossero chiaramente interpretabili; tutti i casi in cui fosse stata riportata una grossa perdita dal circuito durante l'anestesia. Per ogni anestesia erano annotati: il segnalamento, il protocollo anestesilogico, i flussi di gas freschi e la percentuale di Isoflorano impostata sulla ghiera graduata del vaporizzatore. Tramite la formula: $\text{Flusso fresco (L min}^{-1}) \times \% \text{ di Isoflorano sul vaporizzatore (\%)} \times \text{tempo (min)} / 208$ (fattore di conversione vapore/liquido dell'Isoflorano) = mL di iso utilizzati, era calcolato il volume di Isoflorano liquido consumato. Per il confronto tra i due gruppi si è scelto di considerare i consumi nei primi 10 min dal momento in cui il soggetto era connesso al circuito respiratorio e dopo la prima ora.

Risultati

Studio di Validazione

Sono state effettuate 10 anestesie a 9 cavalli (un cavallo è stato anestetizzato 2 volte). La maggior parte delle operazioni erano artroscopie, ad eccezione di 2 operazioni d'emergenza per colica. I seguenti dati saranno riportati come media e, tra parentesi, la deviazione standard. L'età media era 6 anni ($\pm 4,14$), il peso 461 Kg (± 100). Erano stati anestetizzati 3 maschi interi, 5 femmine e un maschio castrato di razze varie.

Il protocollo anestesiológico preoperatorio non era il medesimo per tutti i soggetti, anche se comunque tutti sono stati premedicati con Acepromazina (20 mg Kg^{-1}), mentre alcuni anche con Xilazina (media 1 mg Kg^{-1}), Detomidina (media 10 mg Kg^{-1}), Morfina (media 70 mg Kg^{-1}) e Romifidina (media 30 mg Kg^{-1}).

L'induzione era effettuata utilizzando per tutti Ketamina ($2,2 \text{ mg Kg}^{-1}$), con alcuni era stata aggiunta Guaifenesina (media 70 mg Kg^{-1}) e ad altri Butorfanolo (media $20 \mu\text{g Kg}^{-1}$).

La durata media delle anestesie è stata 73 min (minima 33 min, massima 103).

Ad eccezione di 2 operazioni, che sono state effettuate col cavallo in posizione latero-laterale, in tutti gli altri casi il soggetto è stato posizionato in ventro-dorsale.

Anche se il volume del circuito era sempre rimasto invariato, questo valore, in 3 casi, era stato posto a 0 litri, dal momento che il circuito era già saturo a causa delle anestesie fatte in precedenza.

	Peso (KG)	mL tot	Peso (KG)	Durata (Min)	mL/kg in 60 min	mL tot in 60 min
Soggetto 1	630	14,2	630	33	0,041	25,82
Soggetto 2	309	12,2	309	93	0,025	7,87
Soggetto 3	309	10,3	309	85	0,024	7,27
Soggetto 4	436	29,8	436	71	0,058	25,18
Soggetto 5	512	36,8	512	71	0,061	31,10
Soggetto 6	530	32	530	101	0,036	19,01
Soggetto 7	434	22,1	434	62	0,049	21,39
Soggetto 8	525	13,5	525	69	0,022	11,74
Soggetto 9	426	19,8	426	45	0,062	26,40
Soggetto 10	500	27,8	500	105	0,032	15,89
Ds	100,18	9,33	100,18	23,28	0,02	8,27
Media	461,1	21,85	461,1	73,5	0,041	19,17

Tabella 1 : Tabella riassuntiva dei consumi di Isoflorano nel Gruppo TCI. mL tot: quantitativo di Isoflorano utilizzato in totale; mL/kg in 60 min: quantitativo di Isoflorano utilizzato in 60 minuti; Ds : Deviazione standard.

Studio statistico

In seguito vengono riportati i valori delle mediane (assolute e relative) degli errori percentuale (PE %) analizzati per lo studio statistico di validazione delle prove.

	MDPE (%)	MDAPE (%)
Soggetto 1	-4	4,4
Soggetto 2	-0,59	3,53
Soggetto 3	0,59	4,12
Soggetto 4	-6,88	7,5
Soggetto 5	-9,33	9,33
Soggetto 6	-1,76	5,29
Soggetto 7	-4,12	5,29
Soggetto 8	-0,53	5,29
Soggetto 9	-10	10
Soggetto 10	-3,33	4,12
Mediana	-3,6	5,29

Tabella 2 Valori di MDPE % (Mediana dell'errore percentuale) e di MDAPE % (Mediana del valore assoluto dell'errore percentuale)

La mediana dei valori di MDPE (misura del bias) è -3,6 % mentre la mediana dei valori di MDAPE è 5,29

Gruppo TCI vs Vap

Sono stati trovati 27 record di anestesia, relativi a interventi ortopedici, effettuati su cavalli presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Veterinarie dell'Università di Padova da differenti anestesisti e chirurghi, che rientravano nei criteri sopra riportati. Di seguito sono riportati i valori trovati come media e, tra parentesi, la deviazione standard.

I soggetti avevano un'età di 8 anni e mezzo (± 4), 13 femmine e 13 castroni, il loro peso era di 468 Kg (± 58). Le razze erano varie e senza una prevalenza particolare. Le anestesi erano eseguite da 9 anestesisti diversi, tuttavia i protocolli anestesiológicos utilizzati erano molto simili: i soggetti erano tutti premedicati con Acepromazina IV (media $20 \mu\text{g Kg}^{-1}$) Romifidina (media $80 \mu\text{g Kg}^{-1}$), Diazepam (media $50 \mu\text{g Kg}^{-1}$), e indotti con Ketamina (media $2,2 \text{ mg Kg}^{-1}$) e Morfina, utilizzata in tutti i soggetti con l'esclusione di 5 (media $0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$). Nell' 88% dei casi era stata infusa Dobutamina ($250 \mu\text{g Kg}^{-1}$) durante l'intervento. I flussi di gas freschi erano in media di $5,24 \text{ L min}^{-1}$ ($\pm 2,85$) (con punte di 12 L min^{-1} nei primi minuti) e il vaporizzatore era settato in media a $2,87 \%$ ($\pm 0,8$).

Soggetto	Peso (Kg)	mL tot	mL/kg	Soggetto	Peso (kg)	mL tot	mL/Kg
Soggetto 1	466	52,7	0,11	Soggetto 15	316	25,7	0,08
Soggetto 2	440	53,63	0,12	Soggetto 16	520	41,12	0,08
Soggetto 3	448	43,89	0,10	Soggetto 17	340	22,02	0,06
Soggetto 4	478	55,06	0,12	Soggetto 18	445	39	0,09
Soggetto 5	474	36,38	0,08	Soggetto 19	432	57,51	0,13
Soggetto 6	503	41,8	0,08	Soggetto 20	532	58,59	0,11
Soggetto 7	504	69,71	0,14	Soggetto 21	448	53,37	0,12
Soggetto 8	566	58	0,10	Soggetto 22	518	46,53	0,09
Soggetto 9	530	52,15	0,10	Soggetto 23	472	32,27	0,07
Soggetto 10	486	44,87	0,09	Soggetto 24	520	38,46	0,07
Soggetto 11	358	44,13	0,12	Soggetto 25	484	47,95	0,10
Soggetto 12	436	26,19	0,06	Soggetto 26	500	59,68	0,12
Soggetto 13	468	78,77	0,17	Soggetto 27	512	55,05	0,11
Soggetto 14	464	33,36	0,07				

Ds	13,26	58,07	0,03
Media	46,96	468,89	0,10

Tabella 3: sono riportati i consumi di isoflorano calcolati nella prima ora d'anestesia del Gruppo Vap, mL tot: quantitativo di Isoflorano utilizzato in totale; mL/kg: quantitativo di Isoflorano utilizzato in 60 minuti; Ds : Deviazione standard

E' stato calcolato che consumi nei primi 10 minuti tra i due gruppi sono stati in media di: **7,6 mL ± 1,6** e **17,43 mL ± 5,64** rispettivamente nel Gruppo TCI e Vap. La differenza risulta del **57%**.

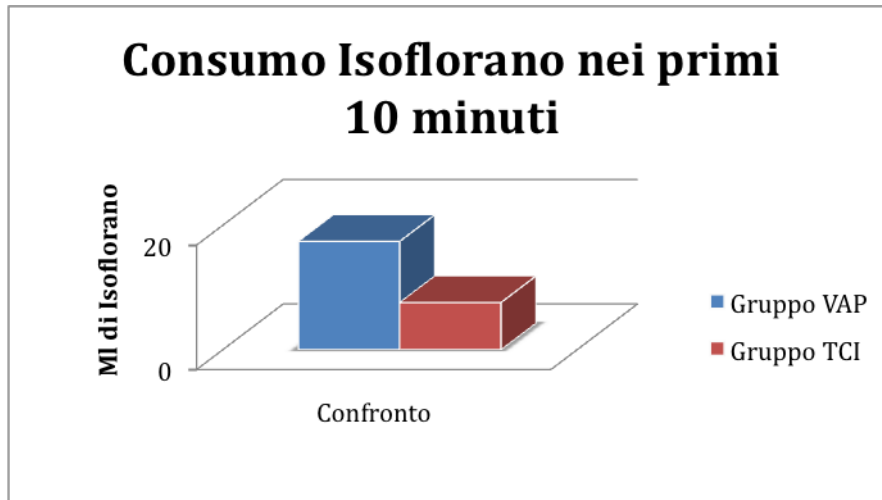


Grafico 1: Confronto tra il consumo di Isoflorano nei primi 10 minuti di anestesia tra il Gruppo Vap (17,43 mL in media) e il Gruppo TCI (7,6 mL in media)

Il consumo di anestetico per i primi 60 minuti: in media erano stati utilizzati **19,17 mL ± 8,27** di Isoflorano nel Gruppo TCI (**0,041 mL/kg ± 0,02**), e **46,96 mL ± 13,26** (**0,1 mL/kg ± 0,03**) nel Gruppo VAP. Quindi quest'ultimo risultava avere un consumo maggiore del **59 %** rispetto al Gruppo TCI.

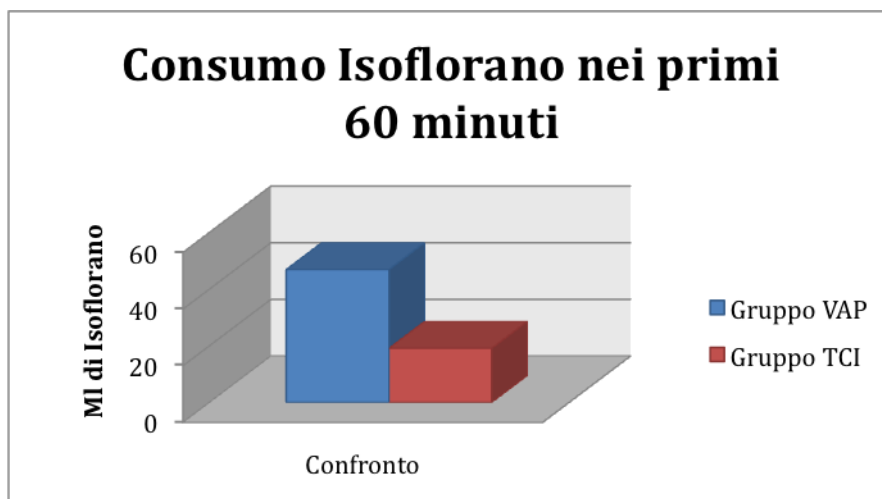


Grafico 2: Confronto tra il consumo di Isoflorano nei primi 60 minuti di anestesia tra il Gruppo Vap (46,96 mL in media) e il Gruppo TCI (19,17mL in media).

Discussione

Analizzando i dati statistici ricavati da questo studio si possono fare alcune considerazioni: il sistema in oggetto sembra funzionare bene e questo è confermato dal bias del -3,6 % ed un'accuratezza del 5,29%. Questi risultati, benché ottenuti in solo dieci anestesie, sembrano incoraggianti, soprattutto se si fa riferimento a studi fatti su sistemi TCI per anestetici iniettabili. Schuttler al. a tal proposito asserisce che per tali sistemi l'errore accettabile non grande dovrebbe essere più grande del 10, 20 % e per l'accuracy, addirittura, si possono accettare valori compresi tra il 20 e il 30 %²⁰. Confrontando questi dati con i nostri, risalta come la nostra accuratezza sia notevole. Questo lo riteniamo da ricondurre al sistema Close Loop che ci ha permesso di misurare i risultati della somministrazione dell'anestetico ad intervalli ravvicinati, regolando l'infusione successiva in maniera opportuna. Secondo Varvel et al²¹ un valore negativo del bias (MDPE) indica che il sistema TCI ha sovrastimato la concentrazione di anestetico, mentre un valore positivo indica che l'ha sottostimata. Dai nostri risultati si evince quindi che il nostro target era superiore all'ET_{ISO} misurato dal Datex Capnomac e quindi il sistema erogava leggermente meno anestetico del necessario. Questo risultato è stato conseguito dopo un lungo lavoro di perfezionamento, per un totale di circa 28 anestesie eseguite prima di questo studio sia su cani che, in gran parte, su cavalli. Tuttavia è da ricordare come gli studi sulla TCI con agenti anestetici iniettabili si basa sulla misurazione dei medesimi nel sangue. Il sistema in oggetto funziona bene se si fa riferimento all'ET_{ISO}, ma non è stata indagata la concentrazione di Isoflorano nel sangue.

La seconda parte dello studio ha dimostrato che l'utilizzo di questo sistema di somministrazione produce un marcato risparmio di anestetico, il 59% nella prima ora. Questa è un' importante conseguenza dell'iniezione dell'Isoflorano direttamente nel circuito che permette di mantenere flussi bassi, e d'iniettare solo il quantitativo di anestetico necessario. Utilizzando un vaporizzatore, nelle prime fasi dell'anestesia è necessario riempire velocemente il circuito di anestetico volatile. Per far erogare al vaporizzatore grandi quantità di alogenato in poco tempo però, è necessario aumentare i flussi (nelle anestesie di confronto sono stati utilizzati flussi con punte di 12 Litri/minuto). Normalmente non si conosce la quantità di alogenato da erogare o il tempo necessario affinché l'ET_{ISO}

raggiunga il valore desiderato, ed è per questo che si lasciano alti i flussi. Interessante notare che, benché le anestesie nel Gruppo Vap fossero eseguite da anestesisti diversi, tutti utilizzavano gli stessi alti flussi freschi e alte percentuali di anestetico erogate dal vaporizzatore per tempi lunghi a prescindere dalla mole del cavallo da anestetizzare. Anche nelle fasi successive, ossia durante il mantenimento, non si conosce il quantitativo in mL di Isoflorano necessario a mantenere l' ET_{ISO} al valore desiderato e si regola il vaporizzatore manualmente secondo necessità.

Con la tecnica utilizzata in questo lavoro sperimentale invece, la quantità di Isoflorano necessaria a riempire il circuito (Prime Dose) è nota fin dall'inizio essendo noti da subito tutti i fattori che la determinano: peso del cavallo, volume del circuito e valore dell' ET_{ISO} che si vuole raggiungere (Target). Il risparmio è notevole considerando che un flacone di Isoflorano da 250 mL costa di listino 120 Euro, utilizzando l'infusione diretta e misurata dell'anestetico si spendono in un'ora in media poco più di 9 € . Lo stesso sistema potrebbe infondere anche Sevoflorano che ha un costo più che doppio dell'Isoflorano e quindi il risparmio sarebbe ancora maggiore.

I bassi flussi permettono di tenere sotto controllo le perdite del circuito e quindi si limita anche l'inquinamento della sala chirurgica. Non solo, gli anestetici alogenati sono dei gas serra, oltre ad attaccare lo strato di ozono presente negli strati alti dell'atmosfera terrestre. Il loro tempo di vita una volta in atmosfera va da 4 a 21 anni ¹.

Il sistema in oggetto, basa il proprio feedback sulla misurazione della concentrazione del ET_{ISO} . Questo è dovuto al fatto che il gas proveniente dalla fase finale dell'espiazione, proviene quasi esclusivamente dagli alveoli e così può essere considerato in equilibrio con il sangue. Nel paziente umano è stata trovata una buona approssimazione tra concentrazione dell'anestetico gassoso nel sangue del compartimento centrale, e quindi del cervello, e quello nel gas di fine espiazione²² . Nel cavallo invece la stessa situazione potrebbe essere non sempre vera. Infatti il cavallo sano, in decubito e sotto anestesia, mostra sia fenomeni di shunt polmonare che di spazio morto notevoli. Lo shunt è il passaggio di sangue venoso dal cuore destro al sinistro, senza che lo stesso scambi gas con il polmone. Lo spazio morto invece si riferisce ad aree dove gli alveoli ricevono gas, ma non essendo perfusi dal sangue, anche questi, non partecipano agli scambi. Entrambe queste situazioni comunemente

riscontrabili in anestesia equina rendono l' ET_{ISO} inaffidabile. In particolare lo spazio morto alveolare tende a sovrastimare la reale concentrazione ematica di anestetico. Tuttavia è stato riportato che l' ET_{ISO} nel cavallo è più affidabile se il soggetto è ventilato ²³. Altro fattore che può aver condizionato la lettura del nostro monitor è stata la presenza di metano nel gas espirato dal cavallo che interferiva con il sistema di lettura di spettrometria ad infrarossi del Capnomac Ultima Datex. Con questo tipo di analizzatore è importante che nel campione da esaminare sia presente un solo tipo di agente volatile; minime sono le interferenze dovute alla presenza nel campione di protossido d'azoto, anidride carbonica e vapore acqueo, mentre rilevanti sono le contaminazioni prodotte dalla presenza di metano nei gas esalati che introduce un errore sulla misurazione, soprattutto dell'Alotano ma anche dell'Isoflorano. Esistono, quindi, interferenze del metano nella misurazione degli anestetici volatili, che si fanno più rilevanti negli apparecchi che utilizzano infrarossi a bassa lunghezza d'onda e soprattutto durante anestesie a bassi flussi, dove il metano si accumula nel circuito respiratorio ⁷. Questo potrebbe andare ad influenzare la lettura dell' ET_{ISO} e in un sistema che si basa su questa rilevazione per valutare il quantitativo di anestetico da infondere, potrebbe essere un motivo di sottodosaggio. Apparecchi per l'analisi dei gas anestetici più moderni sono indenni da alterazioni dovute a metano nei gas esalati. Tuttavia i flussi freschi raramente scendevano sotto i 2 litri. L'uso di gas freschi bassi può favorire l'accumulo di metano e quindi la sovrastima della concentrazione di Isoflorano. Questi possibili errori da una parte non influenzano la bontà del sistema di per sé, dall'altra l' ET degli alogenati è risaputa per essere un valore di riferimento per l'anestesista, che comunque gestirà l'anestesia su molti altri parametri. In questo senso il sistema che permette il raggiungimento automatico dell' ET_{ISO} voluta, permette all'anestesista di concentrarsi sul paziente e meno sul proprio equipaggiamento. Da questo punto di vista, benché non dimostrato in questo lavoro, gli autori hanno avuto l'impressione che le variazioni del target di Isoflorano durante l'anestesia, fossero più facili e veloci da raggiungere, con il sistema qui descritto che con il vaporizzatore. Una volta ancora il sistema potrebbe permettere all'anestesista di guadagnare tempo da dedicare all'osservazione del paziente.

Ci sono ulteriori limiti che meritano una trattazione. Il sistema qui descritto ha l'esigenza di ricevere informazioni continue dal lettore dei gas per elaborare la dose necessaria per mantenere il target impostato. Qualsiasi alterazione di questo dato dovuta ad apnea o

frequenza respiratoria molto bassa, a disconnessioni del circuito, alle interferenze che si possono creare quando il cavallo respira in maniera non sincrona con il ventilatore e a interferenze elettroniche tra apparecchi che modifichino il valore dell' ET_{ISO} possono indurre un errore di somministrazione tanto importante quanto il dato ricevuto dalla CPU è lontano da quello reale. Per ovviare a meno in parte a questi problemi, il cavallo è sempre stato ventilato meccanicamente e questo ha ridotto al minimo i problemi. Una miglioria per rendere ancora più stabile il sistema potrebbe essere l'introduzione di un filtro elettronico. Qualora un dato dell' ET_{ISO} in arrivo dal monitor dei gas sia notevolmente differente da quello precedente dovrebbe essere scartato. Altra miglioria potrebbe essere apportata dall'uso di tracheotubi che permettono il campionamento dei gas respiratori, sulla punta del tubo stesso e quindi nella profondità della trachea. E' chiaro che un accorgimento del genere permetterebbe di ridurre le interferenze conseguenti a perdite.

In questo studio è stato utilizzato il Datex Capnomac Ultima, che nonostante valuti l' ET in maniera continuativa, invia i valori al PC solo ogni 15 secondi. In questo modo le rilevazioni al minuto possono essere solo 3. Si potrebbe utilizzare un monitor che invii al PC i valori di ET più frequentemente, in questo modo le rilevazioni inviate al software sarebbero molto più precise, limitando ulteriormente la possibilità di falsi ET e aumentando la precisione dell'iniezione.

Conclusione

Nonostante le operazioni effettuate in questo studio siano state solamente 10, i dati che abbiamo ricavato sono molto confortanti. Ci sarà bisogno in futuro di aumentare la casistica, ciò permetterà di confermare o meno le nostre rilevazioni. Gli anestetici inalatori di uso comune sono dannosi all'ambiente e molto costosi per cui un risparmio anche del 40/50% sarebbe molto significativo, soprattutto per anestetici di nuova generazione come il Sevoflorano che hanno costi doppi rispetto all'Isoflorano.

Il sistema, nonostante i dati incoraggianti avrà bisogno di ulteriori modifiche per renderlo ancora più efficiente. Bisognerà aumentare la sicurezza del programma in quanto sono molte ancora le alterazioni dell' ET_{AA} dovute a disconnessioni o alterazioni respiratorie del soggetto (apnea, respiro non sincrono con il ventilatore). Ciò può essere fatto inserendo un filtro elettronico ossia un controllo da parte del software che scarta eventuali differenze di ET_{AA} troppo elevate. Ciò renderebbe il sistema ancora più automatizzato.

Per rendere questo sistema di infusione ancora più paragonabile ad una TCI con farmaci iniettati in vena, si potrebbe calcolare la reale concentrazione plasmatica di alogenato, e studiare quali fattori influenzano la corrispondenza tra ET_{AA} e concentrazione ematica. Messo a punto un algoritmo che dia una predizione della concentrazione plasmatica, il sistema potrebbe essere usato proprio come in una normale TCI. L' ET_{AA} risulterebbe così solo un valore di conferma, eliminando tutti i limiti derivati da questo tipo di misurazione.

Bibliografia

- ¹ Langbein T. ; Sonntag H.; Trapp D. ,Hoffmann A. ; Malm W. ; Roth E.-P. ; Mors V. ; Zellner R. ; Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane, British Journal of Anaesthesia 1999, vol. 82, n°1, pp. 66-73 (18 ref.)
- ² <http://www.cardioanesthesia.it/storiaanest.html>
- ³ <http://www.moebiusonline.eu/fuorionda/AnestesiaNascita.shtml>
- ⁴ Feedback control in anaesthesia, M P Derighetti, 1999
- ⁵ G.Torri, *Anestetici per Inalazione*, Ed Minerva Medica, TO, 1998
- ⁶ A.J. Davey, A. Diba, *Ward's anaesthetic equipment fifth edition*, UK, Elsevier Saunders, 2005
- ⁷ Chris LL Dujardin DVM, Peter Gootjes & Yves Moens, Isoflurane measurement error using short wavelength infrared techniques in horses: influence of fresh gas flow and pre-anaesthetic food deprivation ,Veterinary Anaesthesia and Analgesia Volume 32 Issue 2, Pages 101 – 106, 2005
- ⁸ Lowe H.J.,Ernst EA. The quantitative Practice of Anaesthesia; Use of Closed Circuit. Baltimore : Williams and Wilkins. 1981 ; 19,67-97, 175-179,215
- ⁹ Simmons DH , Hemingway A (1955) Functional residual capacity and respiratory nitrose excretion of dofs. J Appl Physiol 8,95-101.
- ¹⁰ Lowe H.J., Viljoen JF (1994) Normogram for anaesthetic uptake. Anaesth Intens Care 22,374-375.
- ¹¹ Couto da Silva JM, Mappleson WW, Vickers MD (1997) Quantitative study of Lowe square-root-of-time method of closed system anaesthesia. Br J Anaesth 79,103-112.
- ¹² Lin CY, Yang MW (1997) Uptake of inhalation anaesthetics does not follow a power function. Anesthesiology 87, 345 (Abstract).
- ¹³ Westenskow DR, Jordan WS, Hayes JK (1983) Uptake of enflurane: a study of the variabilità between subjects. Br J Anaesth 55, 595-601.
- ¹⁴ Bengtson JP, Bengston A, Stenqvist O (1992) Uptake of enflorane and isoflorane during spontaneous and controller ventilation. Anaesth Intens Care 20, 191-195
- ¹⁵ Hendrickx JFA, Soetens M, Van der Donck A et al. (1997) Uptake of desflorane an isoflorane during closed-circuit anaesthesia with spontaneous and controller mechanical ventilation. Anesth Analg 84,413-418
- ¹⁶ Moens Y (1988) Introduction to the quantitative technique of closed circuit anaesthesia in dogs. Vet Surg 17, 98-104.
- ¹⁷ Moens Y, Boller M Kastner S BN et al. (2005) Closed system anaesthesia in dogs using liquid sevoflurane injection; evaluation of the square-root-of-time model and the influence of CO₂ absorbent. Vet Anaesth and Analg, 32, 168-177
- ¹⁸ Olson KN, Klein LV, Nann LE et al (1993) Closed-circuit liquid injection isoflorane anaesthesia in the horse. Vet Surg 22, 73-78.
- ¹⁹ T.Beths, J.B. Glen, et al, Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery, The veterinari Record, Feb 17, 2001
- ²⁰ Shuttler j.; Kloos S.; Schwilden H. & Stoeckel H. (1998) Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer assisted infusion. Anaesthesia 43 (Suppl 1), 2-7
- ²¹ Varvel, J.R., Donoho,D.L. & Shafer, S.L. (1992) Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 20, 63-94
- ²² Equine anesthesia. Monitoring and emeggency therapy. WW Muir JAE Hubbell 2nd ed. Sunders Elsevier St Louis, Missouri 63146
- ²³ Accuracy of pulse oximetry and capnography in healthy and compromised horses during spontaneous and controlled ventilation Judith Koenig, Wayne McDonell, and Alexander Valverde Department of Clinical Studies, OntarioVeterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G 2W1