



**Università di Pisa**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

**TESI DI LAUREA**

Valutazione ecografica del polmone dopo circolazione  
extracorporea e pneumoperitoneo

---

Candidato:  
Leonardo PISANI

Relatore:  
Dr. Fabio GUARRACINO

Correlatori:  
Prof. Francesco GIUNTA  
Prof. Massimo CHIARUGI

*a.a. 2010/2011*

## Table of Contents

<b>L'ecografia: generalità</b> .....	<b>4</b>
1. Principi fisici <sup>1-3</sup> .....	4
1.1. L'onda acustica .....	4
1.2. La riflessione.....	4
1.3. L'attenuazione.....	5
1.4. La risoluzione dell'immagine .....	5
1.5. Frame Rate (fr) .....	6
2. La strumentazione <sup>4</sup> .....	6
<b>L'ecografia polmonare</b> .....	<b>8</b>
3. Tecnica di esecuzione e strumentazione .....	8
4. Reperti ecografici del polmone .....	9
5. Patterns ecografici nelle patologie polmonari più comuni .....	15
5.1. Versamento pleurico .....	15
5.2. Pneumotorace .....	16
5.3. Lesioni pleuriche focali .....	17
5.4. Consolidamento alveolare .....	19
5.5. Patologia infettiva .....	20
5.6. Embolia arteriosa ed infarto polmonare .....	22
5.7. Atelettasia polmonare .....	23
5.8. Sindrome Alveolo-Interstiziale (cfr.infra) .....	24
5.9. Patologia parenchimale diffusa (Diffuse Parenchymal Lung Disease).....	24
5.10. Tumori polmonari .....	25
5.10.1. Carcinoma polmonare primitivo .....	26
5.10.2. Metastasi polmonari .....	27
6. Metodiche convenzionali di imaging polmonare .....	29
6.1. Radiografia del torace in clinostatismo .....	29
6.2. TC del torace .....	30
7. Sindrome Alveolo-Interstiziale .....	31
7.1. Introduzione .....	31
7.2. Fisiologia degli scambi dei fluidi nel microcircolo polmonare .....	31
7.3. Edema polmonare acuto cardiogeno (EPA) .....	33
7.3.1. Epidemiologia.....	33
7.3.2. Etiologia <sup>57</sup> .....	34
7.3.3. Diagnosi.....	35
7.3.4. Clinica <sup>60,61</sup> .....	35
7.3.5. Diagnosi strumentale .....	36
• ECG.....	36
• Radiografia del torace.....	36
• Ecocardiogramma .....	37
• Cateterismo dell'arteria polmonare (PAC) <sup>59</sup> .....	38
• Ecografia polmonare .....	39
• I peptidi natriuretici (NP).....	41
• Emogasanalisi.....	42
• Altre metodiche .....	42
7.4. ARDS/ALI (Acute Respiratory Distress Syndrome/Acute Lung Injury).....	43
7.4.1. Epidemiologia.....	44
7.4.2. Etiologia .....	44

7.4.3.	Diagnosi.....	44
7.4.4.	Clinica.....	45
7.4.5.	Diagnosi strumentale .....	45
	• <i>Radiografia del torace</i> .....	45
	• <i>Emogasanalisi</i> .....	45
	• <i>Pressione nei capillari polmonari</i> .....	45
	• <i>Lavaggio broncoalveolare</i> .....	46
	• <i>Ecografia polmonare</i> .....	46
7.5.	Danno parenchimale diffuso (DPLD) .....	47
8.	Ruolo dell'ecografia polmonare nella Terapia Intensiva.....	48
	• <i>Radiografia del torace:</i> .....	49
	• <i>TC del torace:</i> .....	49
	<b>Lo studio .....</b>	<b>50</b>
9.	Obiettivi.....	50
10.	Materiali e Metodi .....	50
	• <i>Pazienti</i> .....	50
	• <i>Ecografia Toracica</i> .....	51
	• <i>Dosaggio BNP</i> .....	52
	• <i>Radiografie del torace</i> .....	52
	• <i>Analisi statistica</i> .....	53
11.	Risultati.....	53
11.1.	Pazienti sottoposti a cardiochirurgia.....	54
11.2.	Pazienti sottoposti a VLS robot-assistita .....	55
12.	Discussione.....	56
12.1.	Pazienti sottoposti a CEC.....	56
12.2.	Pazienti sottoposti a VLS robot-assistita .....	57
12.3.	Conclusione .....	59
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>61</b>

## L'ecografia: generalità

*«Most of the essential ideas in sciences are fundamentally simple and can, in general, be explained in a language which can be understood by everybody»*

Albert Einstein, The evolution of physics, 1937

### 1. Principi fisici<sup>1-3</sup>

#### 1.1. L'onda acustica

L'ecografia è una metodica basata sull'impiego di onde acustiche appartenenti allo spettro degli ultrasuoni, al di sopra, quindi, di quelle percepibili dall'orecchio umano. Si tratta di onde elastiche, (Fig.1) che come tali si propagano unicamente attraverso un mezzo materiale con una velocità dipendente dalle caratteristiche del mezzo stesso

Le frequenze utilizzate nella pratica clinica sono comprese tra gli 1.5 ed i 5.0 MHz per l'ecografia trans toracica (TTE), tra i 5.0 ed i 7.0 MHz per la trans esofagea (TEE) e tra i 7.0 ed i 10.0 MHz per l'intracardiaca.

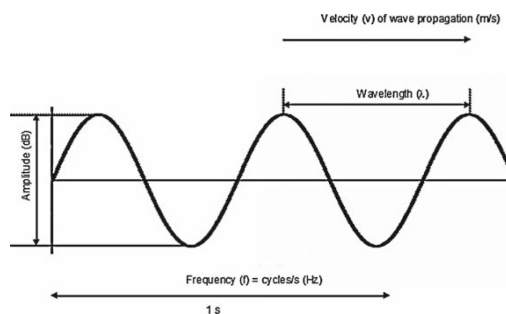


Fig. 1 L'onda acustica, da Chenzbraun A: Emergency Echocardiography, cit.

#### 1.2. La riflessione

La formazione dell'immagine ultrasonografica dipende dalla riflessione, cioè da quel fenomeno per il quale un qualsiasi bersaglio colpito da un'onda ne riflette una parte verso la sorgente. L'intensità di questa componente riflessa è direttamente proporzionale alla differenza di impedenza acustica tra i mezzi

incontrati dal fascio. Quando, perciò, essa è elevata, lo è anche l'intensità del segnale riflesso, mentre una frazione minore del segnale incidente è riflessa dall'interfaccia tra due mezzi con minore differenza di impedenza acustica. Alcuni mezzi ad elevata impedenza possono bloccare totalmente il segnale o produrre artefatti allorché l'onda inizia a rimbalzare tra il trasduttore e la struttura anatomica. (Fig. 2)

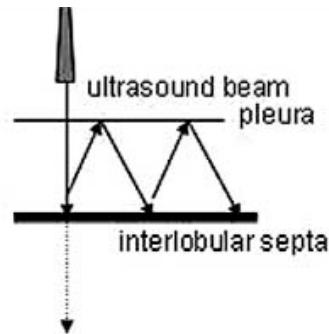


Fig. 2 Meccanismo di produzione degli artefatti, da Picano E., 2006, cit.

Analogamente a quanto fanno i raggi luminosi che attraversano una lente, attraversando due mezzi ad impedenza acustica differente parte del fascio di ultrasuoni viene riflesso in tutte le direzioni. Questo avviene anche quando le dimensioni della struttura colpita sono inferiori alla lunghezza d'onda e si produce il fenomeno dello *scattering*.

### 1.3. L'attenuazione

L'attraversamento dei tessuti provoca una perdita di energia, limitando, così, la distanza dalla quale una struttura può essere investigata. La dispersione di energia aumenta con il crescere della frequenza d'onda, pertanto una perdita di profondità è il prezzo da pagare quando si aumenta la frequenza d'onda per migliorare la risoluzione. È possibile, tuttavia, amplificare selettivamente il segnale riflesso con un ritardo maggiore e quindi proveniente da strutture più lontane.

### 1.4. La risoluzione dell'immagine

La risoluzione dell'immagine si definisce come la minima distanza alla quale due oggetti differenti sono rappresentati separatamente. Nell'ecografia in 2D,

la risoluzione assiale è migliore di quella laterale ed aumenta con la frequenza d'onda, che, però, provoca una diminuzione della capacità di penetrazione.

### 1.5. Frame Rate (fr)

Espresso in fotogrammi per secondo (*fps, frames per second*) o Hz, indica quante volte per ogni secondo l'immagine viene rinnovata. Valori più elevati producono un'immagine più continua e regolare. Le apparecchiature oggi disponibili hanno un fr >30 fps per il 2D, mentre il Doppler Tissutale richiede un fr >100 fps.

## 2. La strumentazione<sup>4</sup>

Gli apparecchi ecografici comunemente reperibili in ambiente ospedaliero sono composti da (Fig. 3):



Fig. 3 Ecografo, da [www.philips.com](http://www.philips.com)

- **Un'unità centrale:** contiene le strutture preposte all'elaborazione del segnale;
- **Tastiera;**
- **Monitor;**
- **Supporti per la registrazione/per la stampa;**
- **Sonde:** varie per forma e frequenza. La frequenza ne definisce la capacità di penetrazione e la risoluzione. La forma va scelta in base alle strutture che si vogliono esplorare.

- **Gel:** fornisce un mezzo di continuità tra la sonda e la cute del paziente, rendendo possibile l'acquisizione di immagini di buona qualità.

## L'ecografia polmonare

«*The lung is a major hindrance for the use of ultrasound at the thoracic level*»

T.R. Harrison, Principles of Internal Medicine, 1992, p.1043

Per molto tempo si è ritenuto che il polmone fosse un organo poco esplorabile con gli ultrasuoni, dato il suo abbondante contenuto in aria.

In letteratura è rintracciabile una quantità notevole di studi che dimostra come l'ultrasonografia del polmone implementi, quando non addirittura superi<sup>4</sup>, i presidi tradizionalmente impiegati in diagnostica. Questo è particolarmente vero qualora se ne consideri il contributo nel contesto di una ecografia toracica volta a fornire una valutazione globale dell'emodinamica<sup>5</sup>. D'altro canto, il ruolo dell'ecografia è riconosciuto come guida nell'effettuazione di procedure diagnostico-interventistiche quali la toracentesi o la biopsia.

Bisogna, tuttavia, tenere presenti le limitazioni anatomiche (coste, sterno, colonna vertebrale, clavicola) e fisiologiche (contenuto aereo del polmone normoventilato).<sup>6</sup>

### 3. Tecnica di esecuzione e strumentazione

L'esame non richiede strumentazioni specifiche: un ecografo con visualizzazione *Doppler* ed *M-mode* è sufficiente. Frequentemente si utilizzano sonde *convex* o lineari multifrequenza 3.5-7.5 MHz.

L'esame dell'emitorace anteriore e laterale può essere condotto a paziente supino o seduto, idealmente con le braccia sollevate e le mani unite dietro la testa, mentre il decubito laterale o la posizione seduta vanno preferite per l'esplorazione dei segmenti posteriori.<sup>7</sup>

Sono state descritte due modalità di esplorazione differenti per quanto concerne la scelta delle finestre acustiche: possono essere utilizzati come punti di riferimento gli spazi intercostali dal II al IV a sinistra e dal II al V a destra sulle linee parasternale, emiclaveare, ascellare anteriore ed ascellare posteriore, per un totale di 28<sup>8</sup> proiezioni. Si possono, in alternativa, esplorare



3 o 4 finestre per ogni emitorace (superiore, inferiore, laterale e posteriore, Fig. 4)<sup>9</sup>.

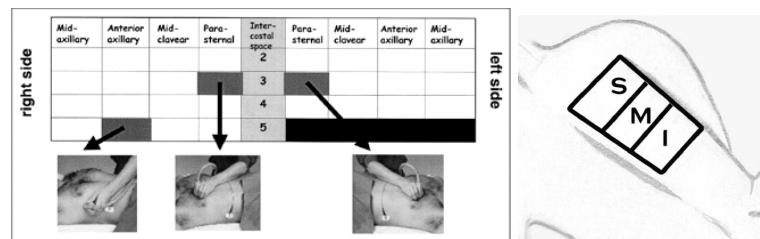


Fig. 4 Finestre di scansione, da Lichtenstein D., *General Ultrasound for the critically ill*, cit.

#### 4. Reperti ecografici del polmone

In condizioni fisiologiche, l'indagine ecografica del polmone mostra dei reperti caratteristici; in alcune condizioni patologiche le alterazioni strutturali del parenchima polmonare danno luogo ad artefatti rilevabili.

Qui di seguito vengono elencati i reperti ecografici più comunemente riscontrati in condizioni fisiologiche e patologiche. Ognuno di essi assume caratteristiche di specificità nell'ambito delle diverse patologie polmonari.

- **Segno del pipistrello:** le coste sono riconoscibili dal cono d'ombra posteriore. Nell'intervallo tra due coste, l'interfaccia tra le pleure produce una linea iperecogena orizzontale, che insieme alle coste dà luogo al c.d. "segno del pipistrello" (*bat sign*, fig. 5), ove le coste ed i rispettivi coni d'ombra ricordano le ali e la linea pleurica il corpo.<sup>10</sup>

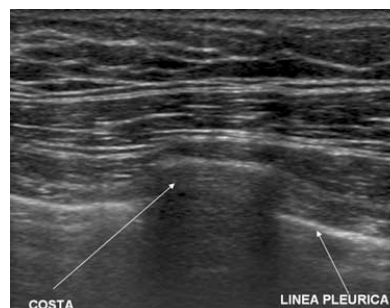


Fig. 5 Bat Sign, da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- **Segno dello scivolamento:** a livello della linea pleurica si può descrivere l'artefatto dinamico più comune in condizioni di normalità, detto "segno dello scivolamento" (*gliding sign* o *lung sliding*) e dovuto al movimento della pleura viscerale su quella parietale in modo sincrono

con la respirazione. Tale reperto esclude la presenza di uno pneumotorace o di un versamento pleurico, che rappresentano il quesito diagnostico per il quale più frequentemente si ricorre all'ecografia polmonare.

- **Segno della battigia:** detto anche *sea-shore sign* (fig. 6) è il corrispettivo in M-mode del segno dello scivolamento; in questa modalità la parte immobile della parete toracica produce linee orizzontali che ricordano il mare, mentre gli artefatti dovuti al movimento degli strati sottostanti conferiscono all'immagine un aspetto granuloso che ricorda la sabbia<sup>11</sup>.

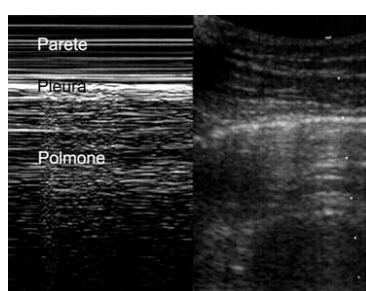


Fig. 6 Segno della battigia, da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- **A-lines:** linee iperecogene, ad andamento orizzontale, parallele alla linea pleurica, visibili inferiormente ad essa ed alla stessa distanza di quest'ultima dal piano cutaneo<sup>12</sup>(Fig. 7). Sono mutualmente esclusive rispetto alle *B-lines*<sup>9</sup>.

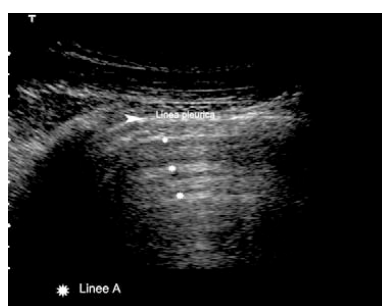


Fig. 7 A-lines, da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- **B-lines:** linee verticali, iperecogene e ben definite, che originano dalla linea pleurica estendendosi fino al margine inferiore della finestra ecografica senza attenuarsi (Fig. 8). Sono sincrone con il *lung sliding* e, quando presenti, cancellano le *A-lines*<sup>9</sup>. Se presenti in numero elevato sono indice di sindrome alveolo-interstiziale (cfr. infra), mentre

possono essere fisiologicamente presenti in numero di una o due in sede laterale a livello degli ultimi spazi intercostali<sup>13</sup>.

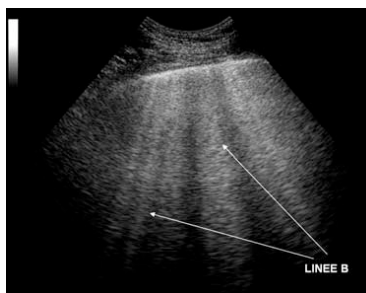


Fig. 8. *B-lines* da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- **Z-lines**: analogamente alle *B-lines*, sono delle linee iperecogene verticali, originanti dalla linea pleurica; si discostano da esse perché non le cancellano e non raggiungono il limite inferiore della finestra ecografica<sup>9</sup>(Fig. 9).

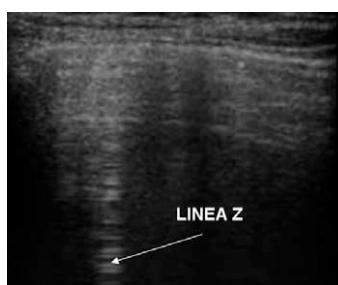


Fig. 9. Linea Z, da da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- **Quad sign**: si tratta di una formazione quadrangolare irregolarmente ipoecogena all'interno della quale si possono trovare setti ed aree iperecogene<sup>14</sup>; i bordi, ben definiti, sono costituiti dalla pleura parietale in alto, dai coni d'ombra delle coste contigue lateralmente e dalla pleura viscerale in basso<sup>9</sup>. È il reperto caratteristico del versamento pleurico (Fig. 10).



Fig. 10. *Quad Sign* da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- ***Sinusoid sign***: segno dinamico specifico del versamento, è il corrispettivo in M-mode del *quad sign*. Attesta, inoltre, la bassa viscosità del liquido (sebbene non sia stata dimostrata una correlazione tra il reperto ecografico e la natura del versamento<sup>9</sup>) e mostra lo spostamento centrifugo del polmone in fase inspiratoria come una riduzione della distanza interpleurica<sup>9</sup> (Fig. 11).

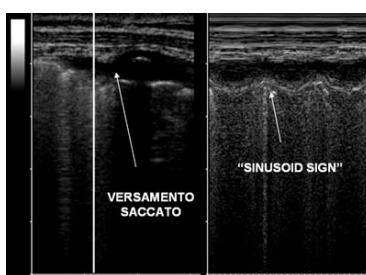


Fig. 11. *Sinusoid sign* da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- ***Lung point***: è l'area della finestra ecografica che vede compresenti il pattern normale e quello di un'eventuale patologia. Particolarmente evidente nello pneumotorace (Fig.12).

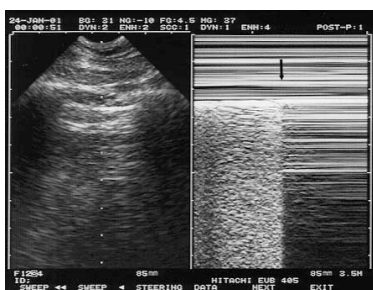


Fig. 12. *Lung Point* da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

- **Immagine di parenchima**: nel consolidamento di qualsiasi natura, la sostituzione della barriera aerea con tessuto ecogeno produce un pattern simile a quello del fegato, nel contesto del quale si possono ulteriormente individuare
  - broncogramma dinamico: detto anche b. fluido è costituito da una serie di echi di forma lenticolare la cui presenza, all'interno di una finestra orientata secondo l'asse del bronco (Fig. 13), permette di escludere l'atelettasia;

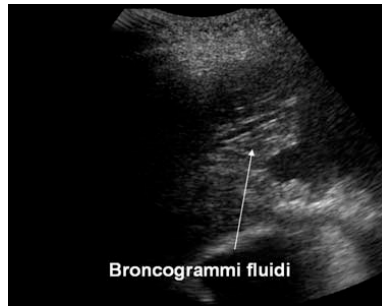


Fig. 13. Broncogramma fluido da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

- broncogramma statico: chiamato anche b. aereo, è caratterizzato dalla presenza di strutture anecogene o ipoecogene all'interno dell'albero bronchiale (Fig. 14) senza segni di perfusione allo studio Doppler, indica la presenza di aria intrappolata e suggerisce una polmonite post-stenotica o un'atelettasia;



Fig. 14. Broncogramma statico da Soldati G, Copetti P: Ecografia Toracica, cit.

- consolidamento senza broncogramma;
- ascessi: reperti ipoanecogeni di forma rotondeggiante, nel contesto dei quali possono trovarsi bolle d'aria prodotte dalla flora responsabile dell'ascesso.
- C-lines: immagine ipoecogena subpleurica (fig. 15), di  $\geq 1$  cm in scala, dalla forma piramidale o a cupola (da cui il nome), presente nel consolidamento.

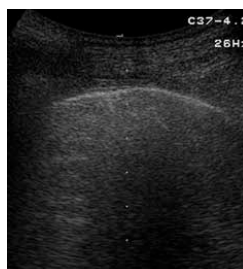


Fig. 15. *C-Line\**

- ***Lung pulse***: nell'atelettasia polmonare, l'assenza di aria permette la trasmissione della pulsazione cardiaca che si manifesta come un movimento evidente a livello della linea pleurica.

## 5. Patterns ecografici nelle patologie polmonari più comuni

### 5.1. Versamento pleurico

È stata ben definita negli ultimi anni la capacità di individuare liquido libero in cavità pleurica, fornire indicazioni sulla sua natura e fare diagnosi differenziale con la pachipleurite<sup>15</sup>.

Resta, inoltre, la metodica di imaging più utilizzata nel posizionamento di drenaggi e nell'agobiopsia.

Rimane aperto il dibattito circa l'efficacia dell'US nel quantificare l'entità del versamento<sup>16-18</sup>.

Il versamento va ricercato in posizione supina, nelle regioni declivi della cavità pleurica, dietro la linea ascellare posteriore e in sede appena sopradiaframmatica<sup>9</sup>. Il pattern caratteristico associa *quad sign*, *sinusoid sign* ed abolizione dei segni che testimoniano lo scivolamento dei foglietti pleurici (Fig. 16).

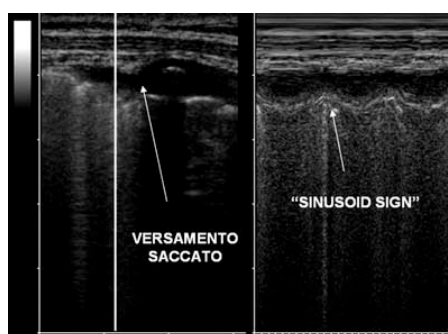


Fig. 16. Reperti caratteristici del versamento pleurico da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

Sebbene non sia stata riscontrata una correlazione stretta tra il tipo di immagine e la natura del liquido, la presenza di setti o materiale particolato (c.d. *plankton sign*) depone per un versamento essudatizio, un'emotorace o un'empima<sup>9</sup>.

La quantificazione del versamento può essere ricavata misurando la distanza tra i due foglietti pleurici, sia a fine espirazione che a fine inspirazione. Si considera meno affidabile quando effettuata a sinistra<sup>16</sup>; la stima è considerata accurata per versamenti compresi tra i 500 ed i 1000 ml; una distanza interpleurica  $\geq 50$  mm suggerisce un versamento  $\geq 500$  ml<sup>18</sup>.

Un metodo di recente descrizione sembra essere più accurato: si moltiplica l'altezza del versamento per l'area trasversa<sup>19</sup>.

*Ultimum at non minime* il ruolo sempre maggiore nel guidare la toracentesi e il posizionamento di drenaggi<sup>20,21</sup>: l'ecografia fornisce, infatti, la possibilità di individuare aderenze pleuriche che possono minare l'efficacia della toracentesi e renderla una procedura pericolosa, riducendo il rischio di posizionamento intrafissurale o intraparenchimale.

## 5.2. Pneumotorace

Il pattern ultrasonografico che caratterizza lo pneumotorace è stato descritto per la prima volta all'inizio degli anni '90.

Diversi studi hanno dimostrato che tale metodica è più efficiente della radiografia del torace in clinostatismo<sup>22-25</sup> e, recentemente, il suo impiego in situazioni di emergenza e nel paziente traumatizzato ha riacceso l'interesse della comunità scientifica<sup>26</sup>.

L'immagine è composta esclusivamente di artefatti poiché l'aria impedisce la propagazione degli ultrasuoni<sup>15</sup> (Fig. 17).

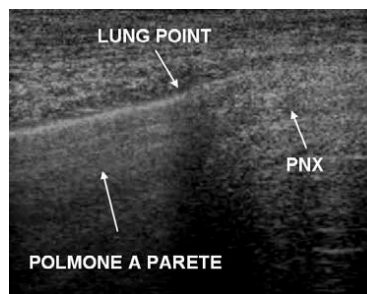


Fig. 17. Pneumotorace da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

Tre sono i reperti presenti nella maggior parte dei casi<sup>9</sup>:

- l'abolizione del segno dello scivolamento e il suo corrispettivo in M-mode, il c.d. segno della stratosfera (presenza di sole linee orizzontali in luogo del fisiologico *sea-shore sign*), è la prima immagine da ricercarsi in caso di sospetto pneumotorace. Un'analisi di 43 casi e 68 controlli ha evidenziato un valore predittivo negativo del 100% ed una specificità che varia dal 60-78% nei pazienti traumatizzati al 91% della popolazione generale<sup>27,28</sup>. Nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta il valore predittivo positivo di questo segno è solamente del 27%, poiché atelettasia, intubazione di un solo polmone, *ARDS*, polmonite,



sinfisi pleurica, fibrosi, arresto cardiocircolatorio, ventilazione ad alta frequenza ed errori nell'impostazione dei parametri dell'ecografo possono fornire la stessa immagine. Questo segno da solo non è pertanto sufficiente a fare diagnosi di pneumotorace<sup>9</sup>.

- le *A-lines* (vedi sopra) sono state costantemente riscontrate, con una sensibilità del 100% per la diagnosi; la presenza anche di una sola *B-line* esclude la diagnosi di pneumotorace<sup>29</sup>. La specificità assoluta del 60% (il che è normale se si pensa che si tratta di un segno presente anche in condizioni fisiologiche) arriva al 96% per la combinazione *A-lines* + assenza del segno dello scivolamento<sup>27</sup>.
- il *lung point* è quell'area della finestra ecografica dove sono presenti sia i segni precedentemente descritti che il pattern del polmone normoventilato (cfr. sopra). Va ricercato spostando la sonda in senso medio-laterale<sup>4</sup>. In un'analisi di 47 pazienti con pneumotorace radio-oculto<sup>22</sup> è stata riscontrata una specificità del 100%, mentre la sensibilità si situa tra il 66 ed il 79%. La localizzazione del *lung point* indica l'estensione dello pneumotorace, che è tanto maggiore quanto più il reperto è situato lateralmente<sup>22</sup>.

Da quanto precedentemente esposto emerge che l'ecografia gioca un ruolo importante nella diagnosi di pneumotorace sia come metodica di prima linea che di routine, sebbene non possa rimpiazzare la TC nell'algoritmo diagnostico a paziente stabile<sup>7</sup> né la radiografia nella valutazione dell'estensione del collasso polmonare.

### 5.3. Lesioni pleuriche focali

È stato dimostrato che la TTE è superiore alla radiografia per classificare le lesioni che interessano la pleura in: pleuriche, extra-pleuriche e parenchimali<sup>15</sup>. Le masse extrapleuriche provocano una dislocazione della pleura nell'area corrispondente, dando luogo ad un angolo ottuso tra la massa ed la parete toracica (Fig. 18). La natura extrapleurica della lesione è confermata se si evidenziano infiltrazione muscolare o lisi costale.

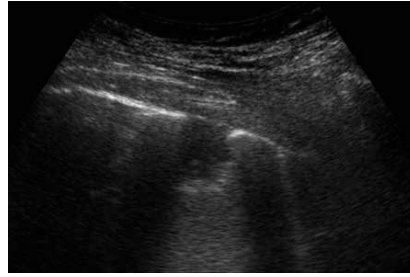


Fig. 18. Nodulo subpleurico, da Sartori et al., *Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pleuropulmonary pathology*, cit.

Le lesioni originanti dai foglietti pleurici sono solitamente confinate allo spazio pleurico ed hanno forma ovalare o trapezoidale e limiti irregolari o polipoidi. Le lesioni parenchimali periferiche formano invece un angolo acuto con la parete toracica. Vi sono, tuttavia, numerose eccezioni, per cui il ruolo della metodica nell'individuazione e nella diagnosi differenziale resta limitato. D'altra parte, diagnosticare e differenziare una lesione in questa sede che non crei uno spostamento netto delle strutture, è un quesito di non facile soluzione per tutte le tecniche di imaging: spesso è necessario procedere con una toracosopia esplorativa. Tuttavia, uno dei vantaggi indiscussi di questa metodica è la possibilità di esplorazione in *real-time*: se sono presenti i segni prodotti dai movimenti respiratori, il coinvolgimento della pleura può essere escluso; se, al contrario, le strutture sono immobili ed è presente un'interruzione della linea pleurica, si è verificata l'infiltrazione della pleura parietale. Inoltre, la fissità degli artefatti "a coda di cometa", normalmente dotati di movimento sincrono con la meccanica respiratoria, documenta l'infiltrazione della pleura viscerale.

Parimenti inefficace è la capacità di differenziare le lesioni maligne da quelle benigne, compito oggi affidato alla TC e soprattutto alla biopsia, per la guida della quale, come già detto, l'ultrasonografia rimane lo strumento più utilizzato<sup>30</sup>.

#### 5.4. Consolidamento alveolare



Fig. 19. Consolidamento, da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

Tale dicitura, priva di ogni caratterizzazione eziologica, raggruppa quelle patologie che provocano una riduzione del contenuto di aria nel polmone e, di conseguenza, uno sbilanciamento del rapporto tra parenchima ed aria. In queste condizioni il tessuto polmonare ricorda quello epatico, per cui si può parlare di "epatizzazione" (Fig. 19), mutuando il termine dall'anatomia patologica.

Il consolidamento può essere a contatto con la linea pleurica oppure essere visualizzabile attraverso un versamento, come descritto fin dal 1946 da Dénier<sup>4</sup>.

Di seguito sono riportate le caratteristiche che vanno ricercate e descritte all'interno di un pattern di consolidamento alveolare:

- Immagine di parenchima o c.d. "epatizzazione" (cfr. sopra);
- Confini: il bordo prossimale è regolare ed è costituito dalla linea pleurica; quello profondo, costituito dal punto di passaggio tra parenchima normale e consolidato, può essere irregolare o regolare, se è interessato l'intero lobo;
- Dinamica: il consolidamento può scivolare in senso cranio-caudale in maniera sincrona con la respirazione oppure essere immobile in caso di versamento coesistente;
- Ecostruttura: presenza di broncogramma o ascessualizzazione;
- Localizzazione: relativa al piano cutaneo o alla distanza dal diaframma; nel paziente ventilato ed in decubito supino la localizzazione più frequente è il lobo inferiore in posizione posteriore. La localizzazione anteriore è quasi esclusiva dell'atelettasia, mentre nelle polmoniti non

nosocomiali non c'è una localizzazione tipica, anche se la polmonite pneumococcica mostra spesso un esteso contatto con la parete, la maggior parte delle volte in sede anteriore;

- Volume: viene stimato semplicemente misurando i due assi principali.
  - Altre caratteristiche più o meno in rapporto con l'etiologia:
    - ⇒ *C-lines*;
    - ⇒ Immagini associate: è spesso presente un versamento; in caso contrario si parla di consolidamento secco;
    - ⇒ Diaframma: si precisano la localizzazione e la mobilità dello stesso;
- Deviazione degli organi contigui<sup>4</sup>.

## 5.5. Patologia infettiva

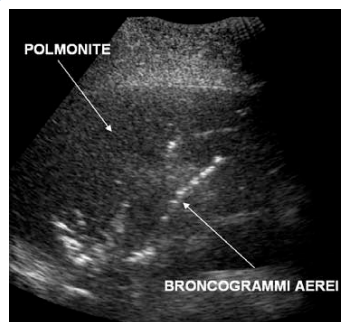


Fig. 20. Quadro di polmonite da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

Come già detto, la parte del consolidamento che interessa la pleura è di facile visualizzazione all'ecografia, sebbene, per lo stesso motivo, le dimensioni siano inferiori a quelle riscontrate con la TC. Pertanto, la radiografia e la TC sono considerate, rispettivamente, il metodo di prima linea e quello di scelta. Tuttavia, nel caso della radiografia, gli artefatti di sovrapposizione che si ottengono a paziente in decubito supino ne diminuiscono la sensibilità, mentre l'alta dose di radiazioni somministrate ed il costo elevato limitano l'utilizzo della TC. Emergono, quindi, i noti vantaggi dell'ecografia (fattibilità, basso costo e possibilità di seguire l'evoluzione della patologia) che è inoltre il metodo di scelta per la guida del drenaggio di ascessi, versamenti ed empiema. Inoltre è stato recentemente dimostrato che l'US ha un'efficacia pari a quella della TC<sup>31</sup> nell'individuare versamenti multiloculari, aree di necrosi o ascessi nei bambini, tanto che la *British Thoracic Society* l'ha inserita come metodo di

prima scelta nelle linee guida per la gestione dell'empima ed il posizionamento di drenaggi nel paziente pediatrico<sup>32</sup>.

La polmonite si evidenzia allo studio US come un'area di consolidamento ipoecogena di dimensioni e forma variabili e bordi irregolari. La caratteristica di più comune riscontro è il broncogramma aereo, mentre la presenza di un broncogramma fluido suggerisce una polmonite post-stenotica meritevole di indagini<sup>4</sup>.

Accanto a tali segni, espressione di caratteristiche del parenchima, vi sono anche segni "pleurici" e "vascolari". La linea pleurica può infatti apparire interrotta o ipoecogena laddove siano presenti aree di infiltrazione, mentre i segni di un versamento pleurico sono presenti nel 9% dei casi in maniera localizzata, e nel 60% alle basi<sup>33</sup>. Lo studio Doppler può, d'altra parte, evidenziare un incremento nella visualizzazione dei rami dell'arteria polmonare.

Infine, l'ecografia con mezzo di contrasto (*Contrast Enhanced UltraSonography, CEUS*) mostra una ridotta captazione del mdc ed una prolungata ritenzione dello stesso ed è utile nell'individuare eventuali complicanze, risultando anche d'aiuto nella diagnosi differenziale con l'infarto polmonare e le lesioni maligne, che mostrano una dinamica differente del mdc.

Gli ascessi polmonari appaiono di norma come delle formazioni rotondeggianti o ovalari, affatto anecogene<sup>34</sup>. L'eventuale presenza di aria all'interno dell'ascesso suggerisce l'infezione da microorganismi che producono gas, oppure una continuità dell'ascesso con l'albero bronchiale.

Le lesioni della tubercolosi polmonare appaiono tondeggianti o irregolari, ed omogeneamente ecogene. Raramente si evidenzia il broncogramma aereo, mentre è frequente il riscontro di un piccolo versamento o di pachipleurite rispettivamente nelle prime ed ultime fasi di malattia. Non è stato descritto in letteratura un quadro ecografico specifico della tubercolosi.

## 5.6. Embolia arteriosa ed infarto polmonare

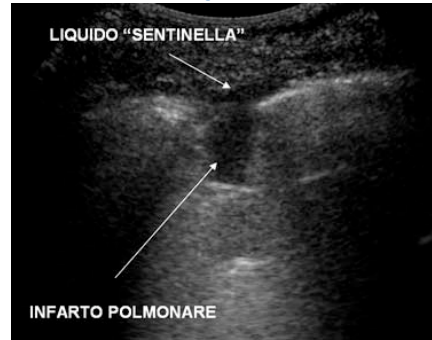


Fig. 21. Infarto polmonare da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

La radiografia del torace è considerata il metodo diagnostico da destinare in prima istanza ai pazienti con sospetta embolia polmonare (EP). Essa però è in grado di visualizzare infiltrati, atelettasia e versamento, tutti segni conseguenti all'EP periferica e peraltro non specifici. Per questa ragione la conferma diagnostica si ottiene dalla scintigrafia ventilo-perfusoria (poi giudicata non sufficientemente conclusiva dal *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study*<sup>35</sup>) e soprattutto dall'angioTC polmonare (CTPA)<sup>36</sup>. Quest'ultima è attualmente indicata come metodo di scelta per la diagnosi di EP dei rami arteriosi segmentali, poiché consente la visualizzazione diretta del trombo e il conseguente consolidamento con una specificità del 90%<sup>37</sup>. La CTPA ha rimpiazzato l'angiografia polmonare a causa dell'invasività e del rischio di complicanze di quest'ultima. Tuttavia, la CTPA potrebbe essere controindicata in alcune situazioni (p.e. paziente critico che non tollera la mobilizzazione, gravidanza, insufficienza renale) o non essere disponibile in tempo utile, ed è in questi casi che si evidenziano i vantaggi dell'ecografia per quanto concerne la disponibilità nei dipartimenti di emergenza o di terapia intensiva, senza tralasciare che la meta-analisi condotta da *Niemann et al.*<sup>38</sup> mostra una specificità del 93% ed una sensibilità dell'80%.

Un quadro di embolia polmonare associa i seguenti segni:

- Dilatazione delle sezioni destre del cuore e segni venosi all'ecocardiografia;
- Presenza di *A-lines* nella parte anterolaterale della parete toracica;
- Assenza di comete;

Questo pattern diventa altamente indicativo, se associato a dispnea acuta in un soggetto senza patologie polmonari croniche (asma, BPCO). Il consolidamento

si evidenzia con la presenza a livello della linea pleurica di lesioni ipoecogene multiple e ben demarcate dal parenchima circostante, di forma triangolare o a cuneo con la base rivolta verso la pleura (Fig. 21). La presenza contemporanea di piccoli versamenti rende ancora più probabile la diagnosi di EP.

La CEUS mostra invece un mancato *wash-in* del mdc, il che fornisce elementi supplementari di diagnosi differenziale con le altre cause di consolidamento alveolare.

In conclusione, sebbene la CTPA sia attualmente lo strumento diagnostico di elezione, l'ecografia può essere presa in considerazione laddove il paziente non ne tolleri l'esecuzione e resta un valido strumento per la diagnosi presuntiva in caso di pazienti in stato di gravidanza, insufficienza renale ed allergia ai mezzi di contrasto<sup>11</sup>.

### 5.7. Atelettasia polmonare



Fig. 22. Atelettasia da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

L'atelettasia polmonare risulta dall'assenza totale o parziale di ventilazione polmonare. Si distinguono un'atelettasia secondaria a compressione da parte di un versamento pleurico ed un'atelettasia ostruttiva da occlusione dell'albero bronchiale<sup>39</sup>. Alla TTE l'atelettasia da compressione appare come un'immagine di parenchima totalmente priva d'aria, a forma di berretto<sup>11</sup>; l'atelettasia ostruttiva è invece caratterizzata da un'immagine di parenchima disomogenea, di forma variabile, con presenza di broncogramma fluido (Fig. 22). La visualizzazione di tale broncogramma statico nelle diverse fasi del ciclo respiratorio permette di differenziare il consolidamento atelettasico da quello della polmonite<sup>39</sup>.

Lichtenstein et al. hanno individuato dei segni precoci e tardivi dell'atelettasia ostruttiva. Quelli precoci comprendono l'assenza del segno dello scivolamento

e la contemporanea presenza del segno del *lung pulse*, in altre parole la visualizzazione dell'attività cardiaca trasmessa attraverso un polmone che non si espande; i segni tardivi appaiono quando l'aria all'interno del consolidamento viene gradualmente riassorbita, provocando una diminuzione del volume della lesione accompagnata dalla comparsa del broncogramma fluido statico. La possibilità di documentare tali segni all'ecografia (che peraltro è più sensibile della radiografia in quest'ambito) costituisce uno dei vantaggi maggiori della metodica, poiché riduce l'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti.

Il versamento pleurico è molto spesso associato agli altri segni di atelettasia, a prescindere dalla sua causa. Con la CEUS si documentano un rapido *wash-in* ed un marcato *enhancement* durante la fase arteriosa e quella parenchimatosa. Nell'atelettasia da compressione il mezzo di contrasto permane visibile nel tessuto anche dopo l'eliminazione del pool ematico.

L'ecografia permette inoltre di seguire l'evoluzione delle lesioni, in particolare del versamento durante il trattamento con diuretici ed è, come sempre, utile nel posizionamento di drenaggi, anche alla luce del fatto che drenare un versamento secondario ad un'atelettasia ostruttiva potrebbe provocare un pneumotorace *ex vacuo*.

### 5.8. Sindrome Alveolo-Interstiziale (cfr.infra)

### 5.9. Patologia parenchimale diffusa (Diffuse Parenchymal Lung Disease)

Si tratta di una condizione derivante da patologie di origine nota (patologie del collagene vascolare), pneumopatie interstiziali idiopatiche (fibrosi polmonare, fig. 23), malattie granulomatose (sarcoïdosi)<sup>40,41</sup>.

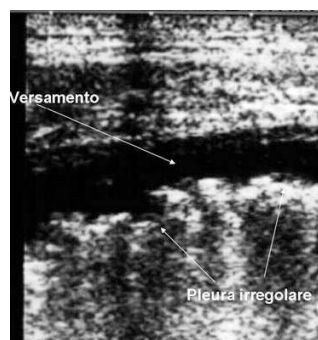


Fig. 23. Fibrosi polmonare da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.



La TC ad alta risoluzione (*HRCT*) resta il *gold standard* per la diagnosi, altre tecniche invasive non vengono impiegate nella diagnosi e caratterizzazione di questo gruppo di patologie, come la radiografia del torace, test sierologici e di laboratorio, prove di funzionalità respiratoria, broncoscopia con lavaggio broncoalveolare e biopsia polmonare transbronchiale. Alcuni studi hanno dimostrato in ogni caso che la TTE ha un ruolo complementare nella diagnosi della patologia polmonare diffusa, specie quando la radiografia del torace o la HRCT sono controindicate o irreperibili<sup>40,41</sup>.

Inoltre la TTE è utile nel *follow-up*, una volta stabilita la diagnosi con l'ausilio di altre metodiche, evitando in questo modo l'eccessiva esposizione dei pazienti alle radiazioni ionizzanti. La fibrosi riguarda solitamente la superficie delle pleure ed i setti intra- ed interlobulari, dando luogo a *B-lines* originanti da una superficie pleurica ispessita e dal profilo irregolare e frammentato. Tali artefatti tuttavia non sono affatto specifici delle *DPLD*, essendo presenti in numerose altre condizioni quali BPCO, bronchiolite, polmonite, proteinosi polmonare, embolia polmonare ed edema polmonare acuto. Ciò che sembra differenziare le *DPLD* dalle condizioni appena elencate è la bilateralità dei reperti, il maggior numero di comete e la maggiore estensione dell'area interessata<sup>40,42,43</sup>.

In conclusione, il ruolo della TTE nell'algoritmo diagnostico delle *DPLD* resta complementare alle altre metodiche, sebbene un pattern caratterizzato da artefatti a cometa multipli e diffusi all'intera superficie polmonare insieme ad una linea pleurica ispessita, irregolare e frammentata, costituiscano un quadro ecografico fortemente suggestivo.

## 5.10. Tumori polmonari

Nonostante non sia soddisfacente per quanto riguarda la differenziazione tra lesioni maligne e benigne, l'ecografia trans toracica permette di raccogliere un numero non indifferente di informazioni circa le lesioni tumorali periferiche ed è utilizzata come guida per la biopsia percutanea.

### 5.10.1. Carcinoma polmonare primitivo

Il carcinoma broncogeno periferico appare come una lesione rotondeggiante o polimorfa, ipoecogena, consolidata dai bordi più o meno netti<sup>34,44</sup>, senza broncogramma aereo. Se è presente necrosi tumorale, essa potrà essere visualizzata come un'area estremamente ipoecogena ovvero anecogena all'interno della lesione tumorale, fenomeno ancor più evidenziato con la CEUS.

Le lesioni maligne presentano per definizione caratteri di infiltrazione ed invasività locale che possono altresì essere visualizzati. Inoltre, esse si muovono rigidamente e non cambiano forma durante la respirazione, sebbene il segno dello scivolamento possa essere visualizzato qualora l'infiltrazione non riguardi la pleura parietale. Il carcinoma broncogeno è spesso accompagnato da versamento, frequentemente emorragico ed espressione di carcinomatosi pleurica. Le metastasi di questo tumore hanno dimensioni solitamente inferiori alla risoluzione dell'ecografia. In caso di un carcinoma broncogeno che interessa aree centrali del polmone, si può visualizzare l'atelettasia conseguente. È in corso di definizione il ruolo della CEUS nell'algoritmo diagnostico del nodulo polmonare di origine sconosciuta. È stato recentemente discusso il ruolo dell'ecografia nella diagnosi e nella stadiazione<sup>45</sup> del carcinoma broncogeno: l'ecografia mostra una sensibilità maggiore della TC nel diagnosticare l'infiltrazione della parete, visibile direttamente o come presenza di lesioni litiche costali, mentre l'interruzione della linea pleurica o l'abolizione dei movimenti respiratori sono segni suggestivi ma non di certezza. La presenza di versamento indica, solitamente, la diffusione alle pleure, il che corrisponde ad uno stadio T=4; l'ecografia è il metodo di scelta per l'individuazione del versamento e per guidare l'aspirazione che permette l'esame citologico. La TTE è inoltre utile per studiare il coinvolgimento dei linfonodi cervicali o sopraclaveari, ed, infine, anche per lo studio delle metastasi a distanza (in particolare epatiche e surrenali). La TC resta in ogni caso la metodica più indicata per una stadiazione completa.

### **5.10.2. Metastasi polmonari**

La presenza di noduli polmonari in un paziente con anamnesi positiva per neoplasia maligna è spesso indicativa di metastasi. La TC spirale è il metodo più sensibile per individuare noduli all'interno dell'intero polmone, mentre l'ecografia sconta un'incompleta visualizzazione del parenchima polmonare. Valgono per il resto le considerazioni esposte in precedenza per i carcinomi broncogeni.



## 6. Metodiche convenzionali di imaging polmonare

### 6.1. Radiografia del torace in clinostatismo



Fig. 24. Radiografia del torace, da Harrison's Principles of Internal Medicine, cit.

I raggi X emessi da una sorgente attraversano il paziente prima di andarsi a fissare sulla lastra (o sul detettore computerizzato) collocati posteriormente al paziente; una parte della loro energia viene pertanto assorbita in modo direttamente proporzionale alla densità dalle strutture attraversate dando quindi luogo ad immagini con differente opacità.

In reparti come le Unità di Terapia Intensiva, questo esame viene eseguito quotidianamente e rappresenta il metodo di riferimento per seguire l'evoluzione del danno polmonare acuto. Tuttavia, sono stati ampiamente dimostrati i punti deboli di questa metodica: i movimenti respiratori riducono la risoluzione spaziale e le condizioni in cui l'esame viene effettuato sono lungi dall'essere ottimali (posizionamento dell'apparecchiatura approssimativo rispetto al paziente, radiografia in antero-posteriore e non in postero-anteriore, fig. 24). Queste difficoltà tecniche e difficilmente superabili portano ad errori interpretativi con particolare riguardo al versamento pleurico, al consolidamento ed alla sindrome alveolo-interstiziale<sup>46</sup>.

## 6.2. TC del torace

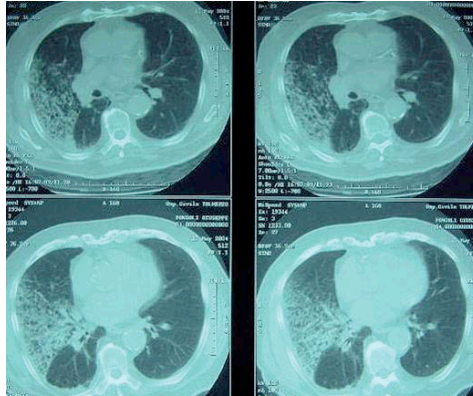


Fig. 25. TC del torace da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

È attualmente considerata il gold standard per la diagnosi di pneumotorace, versamento, consolidamento, atelettasia e sindrome alveolo-interstiziale (Fig. 25) e per la guida di procedure interventistiche. Il principio è lo stesso della radiografia: i raggi incidenti sulla pellicola dipendono dall'assorbimento tissutale, linearmente correlato con la densità dei tessuti. Nelle apparecchiature ora in uso (TC spirale o sCT) il detettore e la sorgente ruotano contemporaneamente allo spostamento del paziente lungo l'asse longitudinale; si hanno pertanto delle "fette" (*slices*) ovvero dei volumi di tessuto. Ciò riduce il tempo di acquisizione e migliora la risoluzione, poiché sono possibili ricostruzioni secondo qualsiasi piano. Le TC di terza generazione (*multi-slices*) contengono più detettori ed una rotazione completa impiega meno di 1s. Allo stesso tempo, il tavolo con il paziente avanza continuamente, migliorando ulteriormente la risoluzione ed aumentando la possibilità di ricostruzione secondo diversi assi.

## 7. Sindrome Alveolo-Interstiziale

### 7.1. Introduzione

Rientrano nella definizione di sindrome alveolo-interstiziale tutte quelle condizioni nelle quali è presente un'alterazione diffusa dell'interstizio polmonare che altera gli scambi gassosi a livello della membrana alveolo-capillare. Si tratta di condizioni croniche come la fibrosi polmonare oppure acute, caratterizzate o meno dalla presenza di congestione o liquido (*EVLW*, *Extra-Vascular Lung Water*) come l'edema polmonare acuto cardiogeno (o idrostatico o emodinamico, EPA) e l'edema polmonare acuto non-cardiogeno (noto anche come edema polmonare lesionale o a permeabilità aumentata, *Acute Lung Injury* o *Acute Respiratory Distress Syndrome*) e le polmoniti interstiziali. Pur trattandosi di entità etiologicamente e fisiopatologicamente ben distinte, la diagnosi differenziale può rappresentare un quesito di non facile risoluzione, data la presentazione clinica del tutto simile. Diagnosi differenziale che è prioritaria sia perché alcune di queste patologie mettono in gioco la prognosi *quoad vitam* dei soggetti, sia perché condiziona radicalmente l'atteggiamento terapeutico: per i pazienti con EPA cardiogeno si adotta una strategia di riduzione del post-carico associata a terapia eziologica (p.e. interventi di rivascularizzazione coronarica<sup>47</sup>), mentre i pazienti con ARDS beneficiano di una ventilazione protettiva<sup>48</sup> (Volume tidale  $\leq 6$  ml/kg del peso corporeo ideale e Pressione di plateau  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O) e, nel caso di sepsi severa, di PCR ricombinante attivata e idrocortisone a basse dosi<sup>49,50</sup>. Ancora differente è il trattamento dei pazienti che presentano fibrosi polmonare o polmonite interstiziale.

### 7.2. Fisiologia degli scambi dei fluidi nel microcircolo polmonare

La filtrazione attraverso una membrana biologica dipende dal rapporto tra le forze che agiscono nei due sensi da ciascun versante della membrana. Nel caso del microcircolo, favoriscono la filtrazione all'esterno dei vasi la pressione idrostatica capillare (18-32 mmHg), la pressione oncotica interstiziale (8-28

mmHg, funzione del contenuto proteico dell'interstizio) e la pressione di riassorbimento dei vasi linfatici (10-15 cmH<sub>2</sub>O). Si oppongono alla filtrazione la pressione oncotica capillare e quella idrostatica interstiziale (peraltro ininfluenti in condizioni fisiologiche).

La compliance è quella grandezza che indica la capacità del sistema di tollerare aumenti di volume senza dar luogo ad aumenti di pressione; vi sono, cioè, dei meccanismi che garantiscono che il volume dell'acqua extravascolare rimanga più o meno costante; il principale di essi è la capacità del circolo linfatico di incrementare la propria capacità di riassorbimento di circa 20 volte, garantendo una compliance  $C=0,01/cmH_2O^{51}$ . *immagini da kee 2010*

Nel polmone, la filtrazione avviene soprattutto nella porzione più sottile della barriera emato-alveolare, quella costituita dall'endotelio capillare, dall'epitelio alveolare e dalle membrane basali di queste due strutture fuse, che ne rappresenta circa il 50% della superficie.

In condizioni fisiologiche il gradiente di filtrazione trans-membrana è costituito soprattutto dalla pressione interstiziale mantenuta negativa dal drenaggio linfatico, il che fa del polmone un organo estremamente resistente alla formazione di un edema grave. Oltre all'appena menzionato contributo del drenaggio linfatico, i proteoglicani impediscono lo stravasamento di liquidi nell'interstizio in due modi: da una parte le catene di glicosamminoglicani legano l'acqua in eccesso formando delle strutture gelatinose le quali, con il loro ingombro sterico diminuiscono la permeabilità in particolare a livello della membrana basale; dall'altra assicurano al sistema una bassa compliance (c.d. fattore di sicurezza tissutale) in modo che un aumento lieve di volume generi un aumento sostanziale di pressione che va a contrastare le forze favorevoli allo stravasamento. Un altro potenziale meccanismo di sicurezza risiede nell'autoregolazione delle resistenze arteriolari per mantenere una pressione di circa 10 cmH<sub>2</sub>O.

Evidenze sperimentali<sup>52</sup> dimostrano che, mentre il polmone può sopportare per lungo tempo una condizione di edema interstiziale, la transizione all'edema alveolare è un evento improvviso che si sviluppa nell'arco di alcuni minuti. La condizione di edema interstiziale protratto causa un'alterazione



nell'integrità dell'architettura della matrice extracellulare e della membrana basale, che perdono quindi le loro due caratteristiche fondamentali, l'elastanza e la bassa permeabilità, che normalmente impediscono la fuoriuscita di liquidi dal letto capillare. Nell'edema "idrostatico" questo danneggiamento riguarda dapprima la matrice, mentre, invece, in quello lesionale è la membrana basale ad essere interessata in prima istanza. Quale che sia il *primum movens* dell'alterazione endoteliale, una volta superata una sorta di soglia critica del processo di frammentazione dei proteoglicani, l'edema alveolare si produce. In caso di ipossia inoltre l'attivazione delle metalloproteasi e la produzione di specie reattive dell'ossigeno contribuisce alla fisiopatologia dell'edema. Tra i fattori che condizionano maggiormente l'entità dell'edema, vi è l'aumento del coefficiente di permeabilità, definito come il prodotto della superficie capillare per la permeabilità. Ne deriva che tutte le situazioni di elevata gittata aumentando il reclutamento dei capillari, e tutti gli stati infiammatori incrementando la permeabilità, aggravano l'edema. Da ultimo, bisogna citare l'ipertensione polmonare, che si ripercuote sulla pressione capillare mediante la perdita del tono vasomotore.

### 7.3. Edema polmonare acuto cardiogeno (EPA)

L'edema polmonare cardiogeno è l'espressione di un'insufficienza ventricolare sinistra acuta. Essa provoca un aumento nella pressione venosa polmonare che sbilancia le forze agenti sulla barriera emato-alveolare. L'aumento della pressione idrostatica che ne risulta provoca imbibizione interstiziale e, nei casi più gravi, stravasamento di liquido negli alveoli<sup>53</sup>.

#### 7.3.1. Epidemiologia

La Società Europea di Cardiologia stima una prevalenza di circa dieci milioni di individui, con un trend in aumento grazie anche allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per patologie cardiache precedentemente fatali<sup>54</sup>. L'età media di insorgenza è di 70-75 anni, senza preferenze di sesso, e nella metà dei casi si tratta di scompensi acuti di un'insufficienza cardiaca pre-

esistente. Nello studio EHFS II<sup>55</sup> sono stati reclutati 3580 pazienti ricoverati in 133 centri di 30 nazioni europee diverse con dispnea all'ammissione e certificata insufficienza ventricolare. Nel 63% dei casi si trattava di riacutizzazioni di scompenso cardiaco cronico. Il restante 37% era composto prevalentemente da individui di sesso femminile, di età media di un anno superiore, con una comorbidità minore e nel 42% dei casi la causa scatenante era una Sindrome Coronarica Acuta (nel 20% dei quali uno *STEMI*). Inoltre, in questo secondo gruppo, lo shock cardiogeno e l'edema polmonare acuto si manifestavano più spesso.

In generale, l'edema polmonare cardiogeno costituisce il 16% delle forme d'esordio dello scompenso acuto, secondo solo alla riacutizzazione di scompenso cronico (65%)<sup>56</sup>.

### 7.3.2. Etiologia<sup>57</sup>

L'EPA può presentarsi in soggetti con normale funzione di pompa oppure costituire un aggravamento di una preesistente insufficienza ventricolare sinistra cronica;

le cause più comuni sono:

- Cardiomiopatia ischemica: IMA o angina;
- Valvulopatie: stenosi/insufficienza aortica, insufficienza mitralica (Fig. );
- Aritmie: tachiaritmie (Fig. ) o bradicardia estrema;
- Disfunzione diastolica: cardiomiopatia ipertrofica o ostruttiva;
- Cardiopatie congenite.

Tra i fattori scatenanti si individuano:

- Eccesso di Na<sup>+</sup> nella dieta;
- Sospensione improvvisa del trattamento (antipertensivo, antiaritmico o dello scompenso);
- Crisi ipertensiva;
- Infezioni;
- Anemie;
- Tireotossicosi;

- (Gravidanza).



Fig. 26 Insufficienza Mitralica e Fibrillazione Atriale: due etiologie comuni di EPA, da Cleland et al., Acute heart failure: focusing on acute cardiogenic pulmonary oedema

### 7.3.3. Diagnosi

Si basa sulle linee guida pubblicate dalla *task force* sullo scompenso cardiaco acuto della Società Europea di Cardiologia<sup>56</sup> (ESC) e la Società Statunitense per l'Insufficienza Cardiaca<sup>58</sup> (HFSA). Entrambe pongono l'accento sull'importanza della clinica e la complementarietà dei dati strumentali nella diagnosi di scompenso cardiaco acuto<sup>59</sup>.

### 7.3.4. Clinica<sup>60,61</sup>

Il paziente con EPA si presenta pallido, agitato, diaforetico con le estremità fredde e cianotiche. Lamenta dispnea a riposo (NYHA III-IV) ad insorgenza improvvisa e tachipnea come conseguenza dell'edema interstiziale.

L'ipossiemia, la tosse e l'emissione di materiale schiumoso sono invece espressione dell'inondamento alveolare.

All'auscultazione del torace sono generalmente presenti ronchi e sibili inspiratori diffusi su tutti i campi polmonari. Spesso si associano tachicardia ed ipertensione o, nei casi più gravi, ipotensione.

L'auscultazione cardiaca può mostrare un terzo tono indicativo di elevata pressione telediastolica del VS<sup>62-65</sup>. La sensibilità di questo reperto varia dal 90 al 97%, mentre la sua specificità dal 9 al 51%.

La compresenza di un quarto tono, di uno spostamento verso sinistra dell'itto della punta o di soffi di origine valvolare avvalorano il sospetto clinico di EPA.

Possono essere riscontrati turgore delle giugulari ed epatomegalia dolente, segni di aumento della pressione venosa centrale, la cui diagnosi clinica resta comunque difficile nel paziente critico.

### 7.3.5. Diagnosi strumentale

- **ECG**

È uno strumento essenziale nella valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco acuto.

Dallo studio EFICA<sup>66</sup> è emerso che solo il 13% degli ECG è negativo, contro un 29% di ECG positivi per ischemia e un 25% per fibrillazione atriale (Fig. quella di sopra). Va riportato, tuttavia, che l'edema polmonare non cardiogeno è associato con la presenza di onde T giganti, invertite e simmetriche e con un QT prolungato, reperti presenti anche nell'embolia polmonare e negli stati ipercatecolaminergici.

- **Radiografia del torace**

L'esame viene eseguito in ortostatismo o clinostatismo, in base alle condizioni cliniche del paziente. Nel primo caso si avranno proiezioni postero-anteriori, nel secondo antero-posteriori.

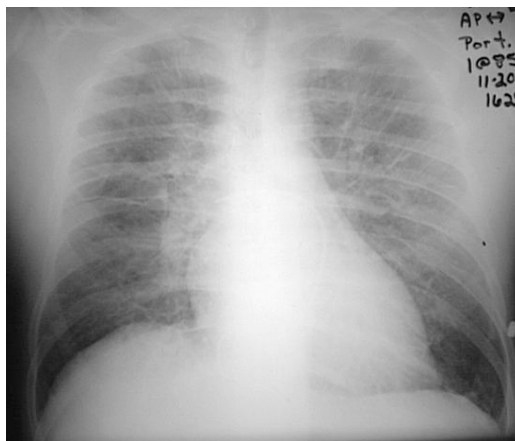


Fig. 27 Quadro radiografico di edema polmonare interstiziale, da <http://medinfo.ufl.edu>

L'edema interstiziale si manifesta con opacizzazione dei setti, delle scissure e degli spazi peribroncovascolari; sono inoltre presenti ridistribuzione del circolo, strie di Kerley di tipo A, B o C, (espressione dei canali anastomotici tra i linfatici peri-ilari e periferici e dei setti interlobulari, rispettivamente) talvolta edema subpleurico e versamento.

L'edema alveolare si manifesta con opacità cotonose ed aspetto a farfalla, per la maggiore efficacia periferica del drenaggio linfatico.

Altro reperto frequente è la cardiomegalia.

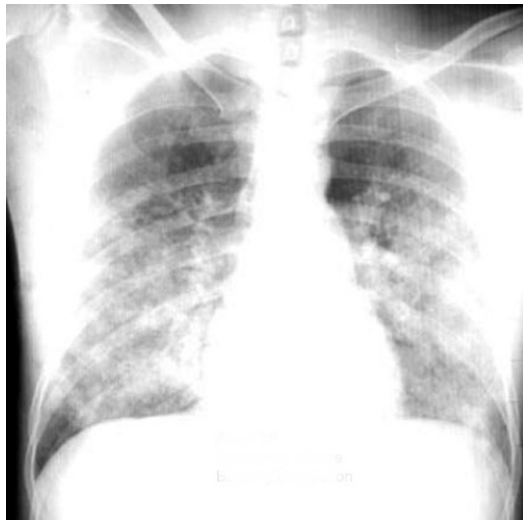


Fig. 28 Quadro radiografico di edema alveolare, da <http://www.meddean.luc.edu/>

È necessario, tuttavia, che il contenuto in acqua del polmone aumenti almeno del 30% perché compaiano i segni radiografici<sup>67</sup>. Inoltre, qualsiasi materiale che riempia gli spazi aerei produce reperti simili. Vi sono poi difficoltà tecniche legate alla posizione del paziente, alla presenza di ventilazione meccanica, all'esposizione della lastra. Per di più, nonostante Halperin et al.<sup>68</sup> avessero elaborato uno score quantitativo della presenza di acqua extravascolare polmonare valutata tramite radiografia del torace a letto, diversi studi, ultimo tra i quali quello effettuato da Lemson et al.<sup>69</sup> mettono in evidenza una debole correlazione tra questi *scores* e le stime ottenute con il metodo della termodiluizione (PiCCO) in pazienti pediatriche. Infine, studi in letteratura hanno documentato una sostanziale variabilità interosservatore nell'interpretazione dei risultati<sup>70,71</sup>. Ciononostante, una radiografia del torace è stata effettuata nel 90% dei pazienti di ADHERE, con una percentuale di positivi per congestione polmonare dell'80%<sup>72</sup>.

- **Ecocardiogramma**

La capacità di stabilire la funzione sistolica e diastolica globale, anomalie della cinetica segmentale, disfunzioni valvolari, emodinamica e patologie del pericardio fanno dell'ecocardiogramma il test singolo più utile nella diagnosi eziologica di edema polmonare<sup>73</sup>.

Lo studio EHFS II<sup>55</sup> indica come segni associati allo scompenso cardiaco acuto la presenza di disfunzione sistolica moderata-grave (66%), disfunzione diastolica (56%) insufficienza mitralica (43%) ed insufficienza tricuspide (30%).

È stato inoltre dimostrato<sup>74</sup> come, in modalità Doppler tissutale, il rapporto E: Ea contribuisca, insieme ai valori del BNP, alla diagnosi di scompenso cardiaco acuto nei pazienti che presentano dispnea.

Recentemente è stato studiato il potenziale della CEUS per valutare nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra la presenza di malattia coronarica e la riduzione della riserva miocardica come etiologia dello scompenso<sup>75</sup>.

- **Cateterismo dell'arteria polmonare (PAC)<sup>59</sup>**

Si tratta di una metodica invasiva il cui utilizzo è riservato quasi esclusivamente ai pazienti con gravi compromissioni dell'emodinamica e scarsa risposta alla terapia. Consente la valutazione diretta della pressione venosa centrale, della pressione arteriosa polmonare e della pressione di incuneamento dei capillari polmonari, mentre la gittata cardiaca può essere misurata con i metodi della termodiluizione e del consumo di ossigeno. Da queste grandezze si possono derivare alcuni valori utili quali il lavoro cardiaco e le resistenze vascolari polmonari.

Si tratta, tuttavia, di uno strumento diagnostico invasivo, associato a rischio di sanguinamento, infezioni, aritmie e altri inconvenienti gravi (sebbene rari), quali la rottura dell'arteria polmonare e l'infarto polmonare; una recente meta-analisi dei *trials* con PAC suggerisce che non vi sia un aumento della mortalità o della durata del ricovero connesso con l'impiego della metodica<sup>76,77</sup>.

- **Ecografia polmonare**

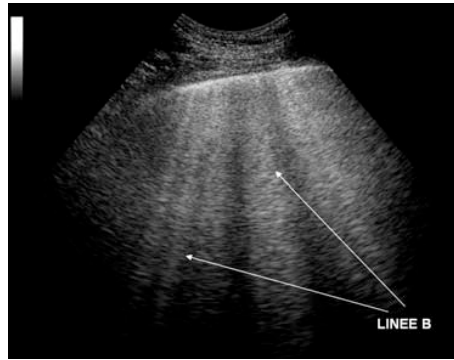


Fig.29.Quadro US di edema polmonare acuto, da Soldati G, Copetti P: *Ecografia Toracica*, cit.

La presenza di liquido nel contesto dell'interstizio polmonare genera, come già detto, un gradiente di impedenza acustica il quale a sua volta produce una continua riflessione dell'onda emessa dal trasduttore a livello dell'estremità subpleurica dei setti interlobulari (Fig. 29). Si rendono visibili in questo modo le *B-lines*, espressione dell'ispessimento dei setti interlobulari (Fig. 30), come dimostrato da Lichtenstein et al.<sup>13</sup> mediante uno studio di correlazione con le immagini tomografiche.

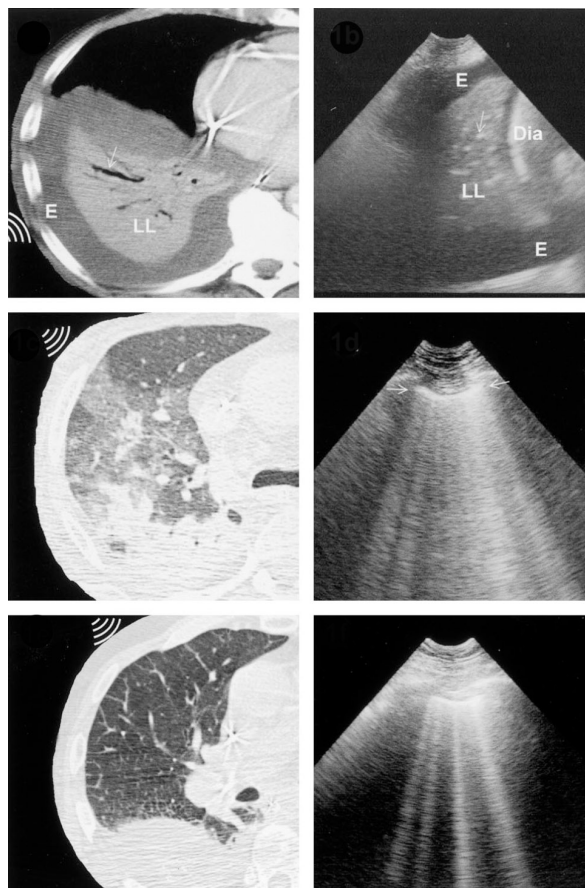


Fig. 30 Correlazione tra i reperti TC ed US, da Lichtenstein D, *General ultrasound for the Critically Ill*, cit.

La presenza di questo reperto è predominante nei campi polmonari anteriori e bilateralmente, come risulta dallo studio BLUE-protocol<sup>78</sup>. Inoltre, il loro numero correla con la classe funzionale NYHA<sup>79</sup>, con i segni radiografici dell'edema polmonare (*lung water score* e strie B di Kerley)<sup>8</sup>, con la determinazione dell'*EVLW* ottenuta con il metodo della termodiluizione<sup>80</sup> e con il grado di disfunzione diastolica<sup>79</sup>.

Altri reperti associati alla sindrome alveolo-interstiziale (sebbene non specifici dell'EPA) sono la presenza del segno dello scivolamento e l'assenza di linee A nelle finestre acustiche in cui sono presenti le linee B. Più raramente, ed in particolare nei casi più eclatanti, si riscontrano in sede basolare postero-laterale i segni di versamento pleurico.<sup>78</sup>

Sotto il profilo prettamente diagnostico è stato dimostrato che la presenza di linee B possiede una sensibilità del 100% ed una specificità del 92% nel porre diagnosi differenziale tra le cause cardiogene e non di dispnea, il che conferisce a questo reperto un'accuratezza comparabile a quella dei peptidi natriuretici<sup>81</sup>. L'ecografia polmonare è, pertanto, da considerarsi una valida opzione in situazioni di emergenza o in ambito extra-ospedaliero, e, d'altro canto, può contribuire a dirimere le incertezze derivanti dal riscontro di livelli moderatamente elevati di BNP.

Per quello che concerne invece il follow-up del trattamento, gli studi condotti da Volpicelli et al., Picano et al. e Mallamaci et al.<sup>82-84</sup> dimostrano che la natura dinamica delle linee B rende l'ecografia polmonare preferibile all'indagine radiografica, che modifica il suo aspetto in risposta a variazioni di maggiore entità nel contenuto liquido.

Hunt et al.<sup>85</sup> hanno inoltre evidenziato la maggiore sensibilità dell'ecografia polmonare rispetto alla tradizionale radiografia del torace. Quest'ultima è gravata soprattutto da un'elevata variabilità interosservatore e dalle difficoltà di esecuzione e standardizzazione, trattandosi di una proiezione antero-posteriore in posizione supina o semiseduta in luogo della tradizionale postero-anteriore in ortostatismo. Ulteriori vantaggi della tecnica ultrasonografica risiedono nell'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti, nella facilità di apprendimento della tecnica, nei costi ridotti e nella possibilità



di ripetere più volte l'esame, caratteristica di particolare rilievo nell'ottica del monitoraggio della terapia.

- **I peptidi natriuretici (NP)**

Si indicano con questa denominazione il Peptide Natriuretico Atriale (*ANP*) ed i peptidi natriuretici di tipo B e C (*BNP* e *C-type NP*), analoghi per parte della struttura amminoacidica e per la funzione protettiva che svolgono nei confronti del sistema cardiovascolare contro gli effetti del sovraccarico di volume e di pressione. ANP e BNP vengono sintetizzati ed immessi in circolo dal miocardio ventricolare ed agiscono su vari tessuti inducendo vasodilatazione, natriuresi e diuresi. Mentre l'ANP viene immagazzinato in granuli secreti anche in conseguenza di stimoli minori, il BNP viene piuttosto sintetizzato e liberato in maniera intermittente<sup>86</sup>. Il *C-type NP* viene prodotto principalmente dall'endotelio e potrebbe avere un ruolo protettivo nei confronti del rimodellamento post-infartuale<sup>86</sup>.

Il sovraccarico di volume o di pressione induce, mediante aumento dello stress di parete, la sintesi di pre-proBNP, successivamente clivato a proBNP<sub>1-108</sub>, con la scissione, quindi, di un frammento N-terminale inattivo (*NT-proBNP*) alla forma attiva BNP<sub>1-32</sub>, che esercita effetti opposti rispetto a quelli del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone.

Sebbene nell'insufficienza cardiaca acuta i livelli di BNP aumentino sensibilmente, questi pazienti spesso manifestano segni di carenza del BNP, dovuti sia a ridotti livelli della forma biologicamente attiva (per produzione di prodotti di clivaggio anormali e per incapacità delle convenzionali metodiche di misurazione di distinguere tra le diverse forme) sia all'instaurarsi di uno stato di resistenza periferica, che sembra risultare dall'aumentata espressione di fosfodiesterasi che agiscono sul cGMP, secondo messaggero della via di trasduzione del BNP.

Nella pratica clinica possono essere misurati sia i livelli di BNP che quelli di NT proBNP; il primo ha un'emivita di ca. 20 minuti ed una *clearance* prevalentemente renale, mentre il secondo possiede un'emivita di 1-2h, il che porta ad avere maggiori livelli circolanti e minori fluttuazioni, pur a fronte di

un rapporto di secrezione di 1:1. I valori definiti che escludono un'insufficienza cardiaca sono BNP<25 pg/ml e NTproBNP<300 pg/ml[16,17].

Tra le condizioni altre dall'IC in cui si riscontra un'alterazione (il più delle volte non sostanziale) dei livelli (età, sesso, funzione renale, patologie polmonari soggiacenti, compresenza di FA, circoli iperdinamici, obesità, tamponamento cardiaco, pericardite costrittiva) vi è l'edema polmonare nelle sue primissime fasi (c.d. *flashy pulmonary edema*, <1h) per assenza di un intervallo di tempo adeguato tra lo stimolo trigger e l'attivazione dei fattori di trascrizione<sup>87</sup>.

La misurazione del BNP ha valore prognostico dell'*outcome* nei pazienti con scompenso cardiaco cronico<sup>88</sup>, sindromi coronariche acute o croniche<sup>89-91</sup>, morte cardiaca improvvisa e valvulopatie<sup>92-95</sup>.

La fluttuazione dei livelli dei NP in risposta alle variazioni delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro li rende un utile strumento nel monitoraggio delle terapie mirate alla riduzione dello stress di parete. Essendo la variabilità interindividuale elevata<sup>96</sup>, sono da considerarsi significative oscillazioni settimanali superiori al 70% ed al 50%, rispettivamente per il BNP ed il NTproBNP <sup>97</sup>.

Non è stata dimostrata una correlazione assoluta tra i livelli di NP e la pressione di incuneamento dei capillari polmonari<sup>98</sup>, tuttavia questa correlazione è evidente in particolare nelle prime 24h di trattamento e qualora sia assicurata un'adeguata diuresi<sup>99</sup>.

- **Emogasanalisi**

Le alterazioni sono, in un primo momento, quelle di un'insufficienza respiratoria di tipo I (ipossica), con ipossia ed ipo- o normocapnia. Laddove ci si trovasse in una situazione di esaurimento della muscolatura respiratoria si riscontrerebbe una insufficienza respiratoria di tipo II (ipossico-ipercapnica) con conseguente acidosi respiratoria: ipossia, ipercapnia, acidosi.

- **Altre metodiche**

Possono fornire un valido aiuto alla diagnosi: la fonocardiografia<sup>65</sup> per quanto riguarda la disfunzione ventricolare; l'impedenziometria cardiaca esterna, che è stato dimostrato essere dotata di un'accuratezza paragonabile al metodo

della termodiluizione per la misurazione della gittata cardiaca e predittiva del rischio di riacutizzazione a breve termine dello scompenso<sup>100</sup>.

Anche l'impedenza toracica interna ed i monitor emodinamici impiantabili possono fornire dati utili per la diagnosi e la gestione dello scompenso cardiaco acuto<sup>101</sup>.

#### 7.4. ARDS/ALI (*Acute Respiratory Distress Syndrome/Acute Lung Injury*)

Descritta per la prima volta nel 1967 da T. L. Petty e coll.<sup>102</sup>, è una sindrome caratterizzata da insufficienza respiratoria acuta che si presenta con ipossiemia progressiva, dispnea ed aumento del lavoro respiratorio.

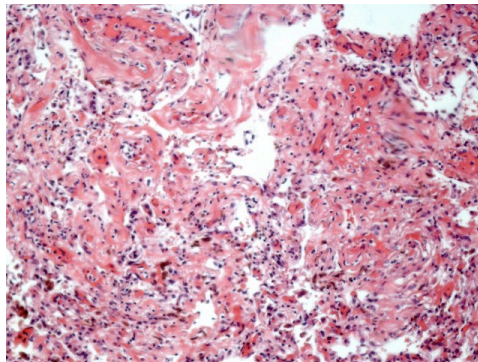


Fig. 31 Aspetto anatomopatologico dell'ARDS, da Idell, *Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome*, cit.

Gli eventi patogenetici che contribuiscono allo sviluppo di questa sindrome sono il danno dell'endotelio capillare e dell'epitelio polmonare.

La definizione standard di questa sindrome si basa sulle conclusioni della *American/European Consensus Conference* del 1994<sup>103</sup>: questa definizione individua i pazienti con ALI quelli che presentano infiltrati polmonari bilaterali ed ipossiemia arteriosa definita da un rapporto  $PaO_2/FiO_2 > 300$ , mentre si parla di ARDS nel caso tale rapporto sia  $< 200$ . L'ipossiemia arteriosa è causata dalla presenza di edema negli spazi distali del polmone. Può essere presente anche un'alterazione dell'eliminazione di  $CO_2$ , la quale produce aumento della frequenza e del lavoro respiratori. Per fare diagnosi di ALI/ARDS si deve inoltre escludere clinicamente la presenza di ipertensione atriale sinistra, sebbene uno studio abbia mostrato che il 29% dei pazienti con tale patologia presenti una PCWP  $> 18$  mmHg<sup>104</sup>.

### 7.4.1. Epidemiologia

L'incidenza negli USA nel 2005 è stata di 200 000 casi/anno, con una mortalità associata di circa il 40%<sup>105</sup>. Verosimilmente si tratta di dati sottostimati, dato l'invecchiamento della popolazione e l'aumento dell'incidenza della sepsi. Alcuni studi osservazionali mostrano inoltre che l'ARDS è un'importante causa di insufficienza respiratoria in età pediatrica<sup>106,107</sup>.

### 7.4.2. Etiologia

Nella maggior parte dei casi, l'evento patogenetico primitivo è di tipo infettivo, sia esso con localizzazione polmonare o in altri organi. La causa più frequente è una polmonite primitiva, batterica, virale o fungina<sup>108,109</sup>, mentre la seconda è la sepsi severa. Altre cause frequenti sono l'aspirazione di contenuto gastrico, l'emorragia e lo shock di origine traumatica.

Non si può tralasciare il contributo della ventilazione a pressione positiva (c.d. VILI, *Ventilator-Induced Lung Injury*): negli anni '70 ed '80 alcuni studi sperimentali<sup>110-113</sup> suggerivano che la pratica clinica di impiegare volumi tidali di 12-15 ml/kg e pressioni polmonari > 35-40 cmH<sub>2</sub>O poteva condurre allo sviluppo dell'ARDS. La conferma di questa ipotesi venne da due studi condotti negli anni '90 e nel 2000<sup>48,113</sup>.

Vi sono inoltre etiologie meno comuni, quali la pancreatite necrotico-emorragica, il danno polmonare post-trasfusionale e le reazioni avverse a farmaci<sup>102,106-108,114</sup>.

Gli studi sul ruolo dei fattori genetici dell'ospite o di eventuali patogeni non hanno fornito risultati univoci.

Bisogna, infine, ricordare che molti pazienti con insufficienza respiratoria secondaria ad ARDS sviluppano altre insufficienze d'organo correlate con l'insulto patogenetico iniziale, con un significativo peggioramento della prognosi.

### 7.4.3. Diagnosi

Si basa sui criteri elaborati *dall'American-European Consensus Conference on ARDS*<sup>103</sup>, esposti precedentemente.

#### 7.4.4. Clinica

Si osservano segni aspecifici, quali la dispnea e la tachipnea, eventualmente associati ai segni caratteristici della patologia sottostante (polmonite, sepsi, trauma ecc.). Tuttavia, le caratteristiche cliniche non permettono di porre diagnosi differenziale con le altre cause di insufficienza respiratoria, data la completa sovrapposizione con la polmonite severa e l'embolia polmonare acuta. Tale aspecificità rende conto della necessità di procedere con indagini strumentali più complesse<sup>78</sup>.

#### 7.4.5. Diagnosi strumentale

- **Radiografia del torace**

Si effettua con le modalità già descritte per l'edema polmonare acuto (v. par. 7.3.3). I reperti di congestione degli ili e presenza di infiltrati diffusi e bilaterali non permettono di differenziare questa condizione dall'edema polmonare acuto cardiogeno, sebbene la maggiore omogeneità degli infiltrati e l'assenza di versamento pleurico depongano piuttosto per l'ARDS<sup>115</sup>.

- **Emogasanalisi**

Si riscontra un'insufficienza respiratoria di tipo I. Secondo alcuni autori negli stadi iniziali dell'ARDS le alterazioni EGA sarebbero più gravi di quanto la radiografia del torace farebbe presupporre, ed il contrario avverrebbe nelle fasi iniziali dell'EPA. Non si tratta tuttavia di una regola assoluta, poiché ad esempio nell'EPA in un contesto di riduzione della portata cardiaca si osserva una marcata riduzione della  $PaO_2$ <sup>115</sup>.

- **Pressione nei capillari polmonari**

È uno dei criteri utilizzati per differenziare l'ARDS dall'EPA.

La misurazione della pressione di incuneamento ne è in realtà soltanto una stima, poiché in condizioni fisiologiche deve necessariamente esistere un gradiente di pressione tra i capillari, le vene polmonari e l'atrio sinistro che permetta il flusso sanguigno. In particolare, in condizioni di edema lesionale, la

pressione capillare può essere consistentemente maggiore di quella di incuneamento, rendendo tale misurazione inaffidabile<sup>115</sup>.

- **Lavaggio broncoalveolare**

Pur gravata dalle limitazioni comuni a tutte le procedure invasive, si tratta della metodica più affidabile per confermare o escludere la diagnosi di ARDS. Si osservano una netta predominanza di leucociti neutrofili ed un gradiente proteico lavaggio/plasma  $> 0,7$ <sup>116</sup>.

- **Ecografia polmonare**

Il pattern ecografico è caratterizzato dalla presenza di numerose linee B. Tuttavia, vi sono alcuni indizi che aiutano a differenziare l'ARDS dall'EPA: la presenza di piccoli addensamenti subpleurici e la presenza di aree dall'aspetto normale circondate da altre con numerose linee B.<sup>117</sup>

Inoltre l'US è utile per il follow up poiché evidenzia, con la ricomparsa delle linee A, il reclutamento degli alveoli indotto con l'utilizzo della PEEP<sup>118</sup>.

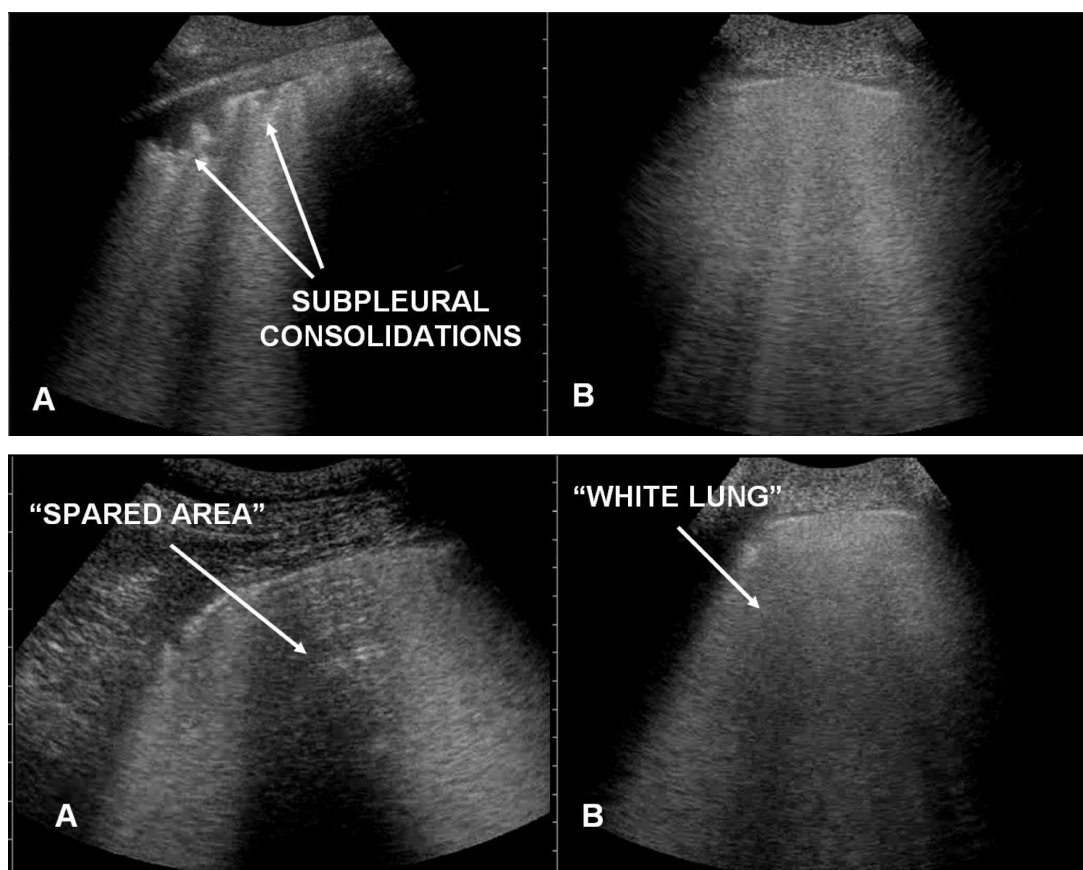


Fig. 32 Aspetto ecografico dell'ARDS (A) e dell'EPA (B), da Lichtenstein, D., General ultrasound for the Critically Ill, cit.

### 7.5. Danno parenchimale diffuso (DPLD)

Si descriverà di seguito soltanto il quadro ecografico di questo gruppo di patologie nelle quali le alterazioni strutturali interessano dapprima il parenchima per poi estendersi all'interstizio. Si tratta di malattie idiopatiche o ad etiologia nota (collagenopatie, fibrosi polmonare idiopatica, sarcoidosi ecc.). La TC ad alta risoluzione è il gold standard diagnostico, insieme ad altre tecniche invasive e non, come la radiografia del torace, alcuni test sierologici, le prove di funzionalità respiratoria, la broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare e la biopsia trans-bronchiale. L'ultrasonografia può costituire, in virtù delle sue caratteristiche (assenza di esposizione a radiazioni, disponibilità e rapporto costi-benefici), uno strumento addizionale per la diagnosi precoce e la stima semiquantitativa dell'interessamento polmonare. È necessario, in questo caso, analizzare anche i settori posteriori, poiché l'esordio di alcune di queste patologie è frequentemente postero-basale. Il reperto caratterizzante è la presenza di linee B, che non sono di regola bilaterali né predominanti lungo la linea ascellare come nell'edema polmonare cardiogeno e che iniziano in corrispondenza di una linea pleurica ispessita e frammentata<sup>40</sup>.

## 8. Ruolo dell'ecografia polmonare nella Terapia Intensiva

La gestione del paziente critico richiede delle tecniche di imaging essenziali tanto per la diagnosi quanto per l'ottimizzazione della terapia. La diagnosi ed il drenaggio di uno pneumotorace o di un empiema, la valutazione del reclutamento alveolare nel paziente ventilato con PEEP e l'individuazione di aree non ventilate richiedono la visualizzazione diretta del parenchima polmonare. Attualmente la radiografia del torace a letto e la TC sono gli strumenti più utilizzati, sebbene la letteratura si arricchisca continuamente di studi che evidenziano i possibili impieghi dell'ecografia, in sostituzione o come integrazione alle altre tecniche di diagnostica per immagini. È infatti accertata l'accuratezza dell'US nel diagnosticare uno pneumotorace, un consolidamento, una sindrome alveolo-interstiziale o un versamento pleurico. I punti di forza di questa metodica sono, come più volte evidenziato in precedenza:

- la non-invasività;
- la ripetibilità;
- l'accuratezza;
- la facilità di apprendimento da parte degli operatori;
- la disponibilità della strumentazione;
- i costi contenuti.

Sorprendentemente, è inoltre stata dimostrata una variabilità interoperatore paragonabile, quando non inferiore, a quella delle tecniche radiologiche<sup>9</sup>.

D'altro canto, le limitazioni intrinseche stanno nella "paziente-dipendenza" di questo strumento, ovvero nella scarsa qualità delle immagini che si possono ottenere in alcune tipologie di pazienti (in caso di obesità o enfisema sottocutaneo ad esempio) e nell'impossibilità di visualizzare direttamente il parenchima nelle sue porzioni più profonde.

Verranno di seguito brevemente illustrati il ruolo ed i principali "*pitfalls*" delle metodiche tradizionali.



- **Radiografia del torace:**

In UTI, la radiografia del torace a letto è eseguita quotidianamente, ed è considerata la metodica di riferimento per analizzare lo stato del polmone nel paziente critico con patologia polmonare acuta in atto.

Diversi studi ne hanno messo in luce le limitate *performances* diagnostiche<sup>119-122</sup>, le cui ragioni vanno ricercate:

- nei movimenti del torace che spesso il paziente compie durante l'acquisizione delle immagini;
- nell'orientamento antero-posteriore delle proiezioni;
- nell'orientamento dei raggi X, spesso non tangenziali all'apice delle cupole diaframmatiche.

- **TC del torace:**

Oggi considerata il gold standard per la diagnosi di pneumotorace, versamento pleurico, consolidamento polmonare, atelettasie e sindrome alveolo-interstiziale e come ausilio in alcune procedure interventistiche (drenaggio, pleurocentesi ecc.).

L'esposizione a dosi relativamente elevate di radiazioni ionizzanti (che condiziona la ripetibilità), l'impossibilità di effettuare l'esame al letto del paziente ed il costo sono i fattori limitanti maggiori di questo strumento.<sup>46</sup>

## Lo studio

### 9. Obiettivi

Si tratta di uno studio preliminare che si propone di individuare e studiare, attraverso l'ecografia, gli effetti della circolazione extra-corporea e dello pneumoperitoneo accompagnato alla posizione di Trendelenburg, sulla presenza di acqua polmonare extravascolare, ed allo stesso tempo di paragonare i reperti così ottenuti con i risultati di due indagini dalla validità affermata, quali il dosaggio del BNP e la radiografia del torace.

### 10. Materiali e Metodi

- **Pazienti**

È stata selezionata una coorte di 40 pazienti (19 maschi e 21 femmine di età media  $73,54 \pm 7,75$  anni) afferenti al blocco operatorio del Dipartimento Cardio-Toracico del P.O. di Cisanello, sottoposti ad interventi di cardiocirurgia per coronaropatia o valvulopatia o a chirurgia videolaparoscopica robot-assistita (Tab.1). In un caso alla valvulopatia aortica si accompagnava una dilatazione dell'aorta ascendente.

La presenza di EVLW è stata indagata utilizzando l'ecografia polmonare e la radiografia del torace. Per i pazienti cardiocirurgici sono stati rilevati anche i valori di BNP.

PAZIENTI SOTTOPOSTI A CARDIOCHIRURGIA		n=21	
ETÀ	73±7		
SESSO M VS F	12 VS 9		
PATOLOGIA	(ANCHE COMORBIDITÀ)		
	VALVULOPATIA AORTICA	12	57%
	VALVULOPATIA MITRALICA	3	14,28%
	VALVULOPATIA TRICUSPIDALE	1	4,76%
	CORONAROPATIA	12	57%
	DILATAZIONE AORTA ASC.	1	4,76%
BNP BASALE		284,18±318,11	
BNP UTI		468,57±364,38	
BNP A 24H		623,24±297,11	
DURATA CEC		90±27 MIN.	

DURATA VM		662±247 MIN.
PAZIENTI SOTTOPOSTI A VLS ROBOT-ASSISTITA		n=19
ETÀ		56±14
SESSO M VS F		7 VS. 12
PATOLOGIA		
	CISTOADENOMA PANCREATICO	2 10,54%
	ETP PROSTATICA	7 36,84%
	ETP UTERINA	1 5,27%
	ERNIA INGUINALE	1 5,27%
	ANGIOMA EPATICO	1 5,27%
	LITIASI BILIARE	1 5,27%
	ETP RENALE	1 5,27%
	GIUNTOPATIA RENALE	2 10,54%
	ETP RETTO	1 5,27%
	LITIASI BILIARE	1 5,27%
	ENDOMETRIOSI	1 5,27%
DURATA PNEUMOPERITONEO		169±92 MIN.
DURATA VM		228±107 MIN.

**Tab. 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti**

- **Ecografia Toracica**

L'esame è stato effettuato con il paziente in posizione semiseduta. Sono state esplorate tre finestre per ciascun emitorace (superiore, inferiore e laterale) procedendo in direzione medio-laterale e supero-inferiore negli spazi intercostali.

Si è considerata "zero" l'assenza di comete all'interno della finestra ecografica o la loro presenza isolata ed in numero esiguo in posizione laterale inferiore. È stato inoltre calcolato un *Comet Score* sommando il numero di *B-lines* ottenuto in ciascuna finestra.

Sono state eseguite un'ecografia prima ed una dopo la procedura chirurgica; i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca sono stati sottoposti ad un'ulteriore indagine 24 ore dopo la fine dell'intervento.

Le immagini ecografiche sono state ottenute con un apparecchio Philips CX-50 ed una sonda cardiologica da 5 MHz.

- **Dosaggio BNP**

Il dosaggio del BNP è stato effettuato dai Laboratori Analisi dell'A.O.U.P., con il metodo della Chemoilluminiscenza (Triage® BNP Test, BioSide Inc., San Diego, CA, USA). I campioni sono stati prelevati contemporaneamente al rilevamento delle immagini ecografiche.

- **Radiografie del torace**

Le radiografie del torace sono state eseguite nel pre-operatorio, all'ingresso in U.T.I. e dopo 24 ore, in proiezione antero-posteriore ed in decubito semiseduto, da Tecnici Sanitari di Radiologia Medica dell' U.O. di Radiodiagnostica 2 del P.O. di Cisanello; fanno eccezione le radiografie preoperatorie, effettuate nelle U.O. di provenienza.

Lo *score* radiografico utilizzato è stato validato, con le limitazioni espone in precedenza, da Pistolesi et al.<sup>123</sup>, e tiene conto dell'aspetto delle opacità ilari, della presenza di strie di Kerley, di micronoduli, dell'ingrandimento delle scissure interlobari, della presenza di manicotti peribronchiali e perivascolari, dell'aumento diffuso della densità ed infine della presenza di versamento<sup>67,123-125</sup> (Tab. 2).

I referti sono stati compilati da medici delle UU.OO. di Radiodiagnostica dell'A.O.U.P.

Variabili	Score		
Vasi ilari			
Allargati	1	2	3
Densità aumentata	2	4	6
Sfocati	3	6	9
Strie di Kerley			
A	4	8	
B	4	8	
C	4	8	
Micronoduli	4	8	
Ispessimento delle scissure	4	8	12
Manicotti peribronchiali e perivascolari	4	8	12
Ombra periilare	4	8	12
Versamento subleurico	5	10	

### •Analisi statistica

I dati sono espressi in media  $\pm$  SD (deviazione standard) salvo dove diversamente indicato. La correlazione tra i dati ottenuti dall'ecografia, dalla radiografia e dal dosaggio del BNP è stata studiata calcolando il coefficiente di Spearman, assumendo cioè che la popolazione non seguisse l'andamento gaussiano.

Inoltre la concordanza tra le varie metodiche è stata analizzata con il metodo di Bland e Altman<sup>126</sup>. La distorsione tra i metodi (bias) è stata calcolata come la differenza media tra il *Comet Score* ed il *Radiograph Score* e tra il *Comet Score* ed i valori di BNP. I limiti di concordanza sono stati calcolati in base alla distorsione (2 SD), ed è stato definito l'intervallo nel quale era previsto cadesse il 95 % delle differenze tra i metodi.

L'accuratezza dell'analisi della distorsione e dei limiti di concordanza è stata stabilita utilizzando un intervallo di confidenza del 95%.

L'analisi della varianza dei dati ottenuti nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca è stata condotta con il test di Friedman, analizzando in questo modo la varianza delle tre misurazioni appaiate, in una popolazione che non è stata considerata gaussiana.

La varianza dei dati nei pazienti sottoposti a chirurgia videolaparoscopica robot-assistita è stata invece condotta con il test di Wilcoxon, trattandosi di 2 misurazioni appaiate in una popolazione non gaussiana.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software GraphPad Prism v.5.0 per Mac OS X, GraphPad Software, San Diego California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com).

## 11. Risultati

Le misurazioni con i diversi metodi sono state ottenute in tutti i casi di studio. È stato effettuato un totale di 258 misurazioni.

La fattibilità dell'esame ecografico è del 100%. Anche nei soggetti che offrivano una scarsa finestra ecografica è stato possibile ottenere immagini di qualità sufficiente.

### 11.1. Pazienti sottoposti a cardiocirurgia

Il *Comet Score* medio per paziente è stato di  $7,36 \pm 8,2$ ,  $13,36 \pm 8,4$  e  $16,36 \pm 8,1$  rispettivamente in pre-operatorio, post-operatorio e a 24h. Lo score radiologico è stato invece di  $11,2 \pm 9,3$ ,  $14,8 \pm 10,5$  e  $15,4 \pm 9,2$  con le rilevazioni effettuate con la stessa tempistica. Infine i valori di BNP rilevati sono stati di  $272,5 \pm 332,2$ ,  $415,8 \pm 327,1$  e  $576 \pm 308,2$ .

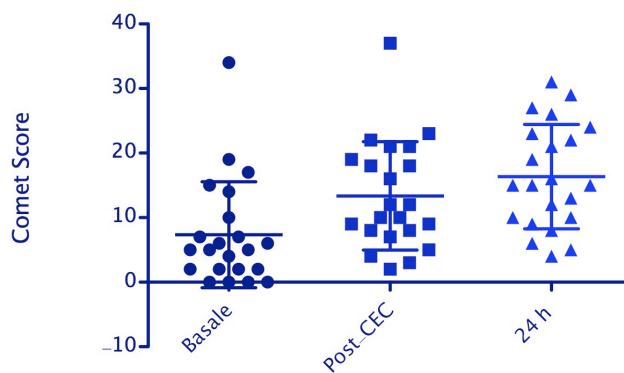


Fig. 33: Comet Score dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia

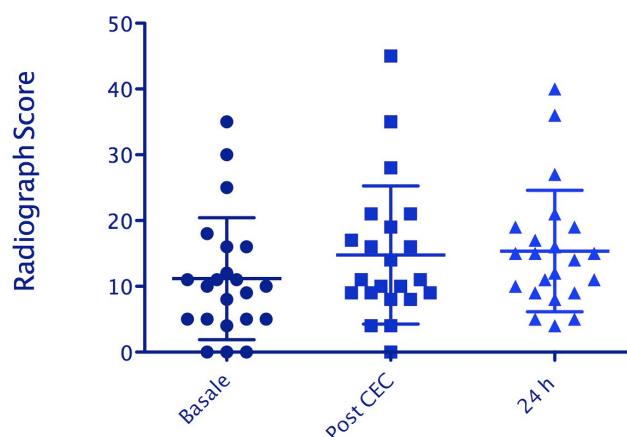


Fig. 34: Radiograph Score dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia

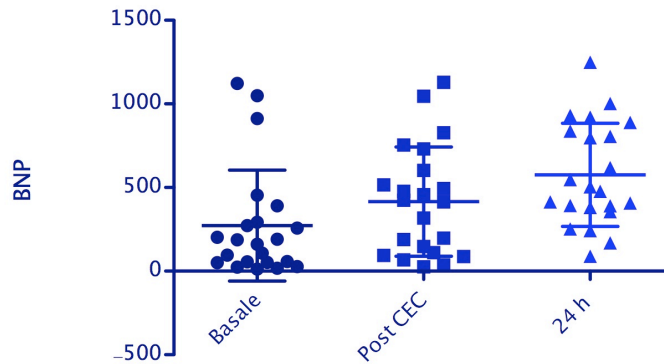


Fig. 35: Valori di BNP rilevati nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia

Il calcolo del coefficiente Rho di Spearman mostra:

- una correlazione significativa tra il *Comet Score*, il *Radiograph Score* e il BNP nelle rilevazioni basali ( $r_s=0,484$  e  $r_s=0,594$  rispettivamente, con  $P<0,05$ );
- una correlazione lineare significativa, anche se più debole della precedente, nelle rilevazioni post-CEC con le tre metodiche ( $r_s=0,484$  ed  $r_s=0,298$ , con  $P<0,05$ ).

L'analisi di Friedman dei valori ottenuti con le tre metodiche ha messo in evidenza una differenza significativa delle medie ( $P < 0,0001$  per il *Comet Score* e per il dosaggio del BNP,  $P = 0,0007$  per il *Radiograph Score*).

Il post-test di Student-Newman-Keuls (confronti multipli per il test di Friedman) ha confermato questo dato per quanto riguarda il *Comet Score* ( $q_{\text{basale vs. 24h}} = 8,43$ ,  $q_{\text{basale vs post-CEC}} = 7,13$ , in entrambi i casi  $p<0,05$ ), sia il *Radiograph Score* ( $q_{\text{basale vs. 24h}} = 6,72$ ,  $q_{\text{basale vs post-CEC}} = 5,17$ , in entrambi i casi  $p<0,05$ ) e per il BNP ( $q_{\text{basale vs. 24h}} = 10,598$ ,  $q_{\text{basale vs post-CEC}} = 6,38$ , in entrambi i casi  $p<0,05$ ).

## 11.2. Pazienti sottoposti a VLS robot-assistita

Il *Comet Score* medio per paziente è stato di  $3,4 \pm 3,7$  nella rilevazione basale e di  $7,1 \pm 4,5$  in quella post-operatoria, mentre lo score radiologico è stato di  $2,7 \pm 4,2$  in pre-operatorio e di  $3,1 \pm 5,2$  in post-operatorio.





In particolare, il contributo della CEC sembra dovuto all'attivazione di numerosi mediatori flogogeni (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) che, per la naturale fisiologia del circolo polmonare, dato il ridotto diametro dei capillari rispetto a quelli sistemici, si accumulano in questo distretto. Inoltre l'imponente presenza di neutrofili all'interno del polmone amplifica l'azione pro-infiammatoria di queste molecole<sup>127</sup>.

È stato anche osservato<sup>128</sup>, che nelle sei ore successive alla CEC, la latticidemia nel circolo arterioso aumenta significativamente. Questo sembra dovuto al fatto che durante la CEC l'apporto ematico del polmone dipende esclusivamente dalle arterie bronchiali, le quali forniscono in condizioni fisiologiche solo dal 3 al 5% di tale flusso<sup>129-131</sup>. Il polmone viene quindi a trovarsi in una situazione di ischemia relativa, nonostante l'ipotermia riduca il VO<sub>2</sub><sup>128</sup>. Tali eventi da una parte inducono un danno endoteliale mediato dai leucociti<sup>132</sup>, dall'altra aumentano la produzione di specie reattive dell'ossigeno in fase di riperfusione<sup>127</sup>. D'altra parte l'alterazione di parete potrebbe essere espressione di uno stato infiammatorio sistemico (SIRS) indotto dalla CEC<sup>133</sup>. Tutte le alterazioni elencate provocano una cascata di eventi che ricalca quella dell'ARDS e che, se inserita nel contesto di una funzione ventricolare sinistra già depressa favorirebbe quindi l'insorgenza dell'altro meccanismo di aumento dell'EVLW, l'edema polmonare idrostatico.

Lo studio mostra una correlazione positiva e significativa tra lo score radiografico, quello ultrasonografico e i dosaggi di BNP. Questo ci permette di affermare che la presenza ed il numero di *B-lines* forniscono una stima diretta dell'acqua polmonare extravascolare, conseguenza pressoché costante della CEC, come dimostrato dalla positività del t-test (Wilcoxon) per tutte le metodiche in studio.

## **12.2. Pazienti sottoposti a VLS robot-assistita**

Uno dei vantaggi indiscussi della chirurgia videolaparoscopica rispetto alla tecnica "*open*" è di minimizzare la risposta infiammatoria post-chirurgica. A livello del peritoneo si evidenzia una ridotta alterazione dei meccanismi immunologici, in particolare per quanto riguarda la produzione del Tumor

Necrosis Factor  $\alpha$  e la capacità fagocitaria dei macrofagi che, sebbene ridotte, lo sono in misura minore rispetto a quanto accade con l'*open surgery*<sup>134</sup>. Resta tuttavia da chiarire se lo stesso fenomeno si produca anche a livello sistemico. Come già discusso a proposito dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia, uno degli organi bersaglio della SIRS è il polmone, dove si verifica una cascata di eventi simile a quella dell'ARDS, e dove quindi sono visibili gli effetti dell'edema lesionale. Sono già state analizzate le ragioni per le quali l'ecografia è una metodica applicabile e finanche più sensibile della radiografia per lo studio dell'acqua extravascolare polmonare. Di conseguenza tale strumento è indicato, anche in virtù della ridotta invasività, per una ricerca preliminare di un eventuale aumento dell'EVLW. Nei pazienti esaminati era stato indotto un pneumoperitoneo ed alcuni, in base alle esigenze chirurgiche, erano stati sottoposti ad una posizione di Trendelenburg più o meno accentuata. Entrambi queste procedure modificano l'emodinamica polmonare. L'analisi dei dati indica che l'acqua polmonare extra-vascolare aumenta, anche se in maniera radiograficamente e clinicamente silente. D'altro canto, non disponendo di gruppi di controllo di pazienti sottoposti solo a Trendelenburg o solo a pneumoperitoneo, non è stato possibile individuare quale dei due ed in quale misura ciascuno di essi partecipi all'aumento dell'EVLW. Un'indicazione in tal senso potrebbe venire dall'analisi dei dati ottenuti dai pazienti sottoposti o a pneumoperitoneo prolungato o a Trendelenburg spinto. Purtroppo al momento il numero di casi è troppo esiguo per poter trarre delle conclusioni statisticamente accettabili. Alla luce dei dati ottenuti, gli effetti indotti sul polmone dallo pneumoperitoneo e dalla posizione di Trendelenburg nei pazienti sottoposti a VLS robot-assistita, sono del tutto paragonabili a quelli riscontrati nella chirurgia laparoscopica "tradizionale" e sono essenzialmente la conseguenza della sovrarelevazione del diaframma, con riduzione della compliance polmonare ed alterazione degli scambi respiratori, dovuta all'insufflazione di gas in cavità addominale. Tali modificazioni vengono spesso contrastate mediante l'aumento delle pressioni polmonari, ed in particolare con l'aggiunta di una pressione positiva

di fine espirazione (PEEP), la quale però accentua la riduzione dell'Indice Cardiaco (IC) indotta dall'aumento della pressione intra-addominale<sup>135</sup>.

### 12.3. Conclusione

Nonostante il numero esiguo di casi, la nostra esperienza conferma l'indiscusso valore dell'ecografia nella diagnosi precoce dell'edema polmonare. L'applicazione di tale metodica nei pazienti sottoposti a CEC è stata utile per la validazione della tecnica. In questi pazienti un certo grado di edema lesionale è infatti un dato ormai acquisito.

L'ecografia polmonare eseguita sui pazienti sottoposti a chirurgia robot-assistita ha inoltre evidenziato come i segni dell'aumento dell'EVLW, sebbene esso sia un fenomeno marginale, siano riscontrabili già ad un livello sub-clinico e "sub-radiologico". Date queste premesse si capisce come l'ecografia polmonare possa assumere un ruolo di particolare rilievo nei reparti di Area Critica, dove spesso sono necessari sia un esame di pronta esecuzione che un follow-up ravvicinato. Oltre ai noti pregi della metodica e senza trascurarne le limitazioni, la nostra esperienza conferma che l'approccio ecografico polmonare è caratterizzato da una breve curva di apprendimento. La possibilità di raggiungere rapidamente le capacità sufficienti ad eseguire un esame completo ed esaustivo ne suggerisce un'ulteriore applicazione in campo extra-ospedaliero, anche grazie alla disponibilità di apparecchi di dimensioni contenute. Oltre all'impiego come metodica di prima linea in urgenza, quando è necessaria una diagnosi immediata (pneumotorace, insufficienza respiratoria acuta), particolarmente suggestiva può essere l'associazione tra lo studio ecografico del polmone e quello della funzione cardiaca nel paziente critico ed emodinamicamente instabile.



## Bibliografia

1. Chenzbraun A: Emergency Echocardiography, 1st Edition. London, Springer-Verlag London Ltd., 2009
2. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: The Echo Manual, 3rd Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
3. Otto C: Textbook of Clinical Echocardiography, 3rd. Edition. London, Elsevier Saunders, 2004
4. Lichtenstein D, Pinsky M, Jardin F: General Ultrasound in the Critically Ill, Third Edition Edition. Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 2005
5. Milan A, Magnino C, Veglio F: Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 225-39; quiz 332-4
6. Mathis G: Thoraxsonography--Part II: Peripheral pulmonary consolidation. Ultrasound Med Biol 1997; 23: 1141-53
7. Sartori S, Tombesi P: Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pleuropulmonary pathology. World J Radiol 2010; 2: 83-90
8. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, Picano E: Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. Am J Cardiol 2004; 93: 1265-70
9. Lichtenstein DA: Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2009; 10: 693-8
10. Lichtenstein DA: Ultrasound in the management of thoracic disease. Crit Care Med 2007; 35: S250-61
11. Sartori S, Tombesi P: Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pulmonary diseases. World J Radiol 2010; 2: 203-14
12. Barillari A, Fioretti M: Lung ultrasound: a new tool for the emergency physician. Intern Emerg Med 2010; 5: 335-40
13. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O: The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1640-6
14. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH: Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol 1992; 159: 29-33
15. Wernecke K: Ultrasound study of the pleura. Eur Radiol 2000; 10: 1515-23
16. Roch A, Bojan M, Michelet P, Romain F, Bregeon F, Papazian L, Auffray JP: Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions > 500 mL in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2005; 127: 224-32
17. Vignon P, Chastagner C, Berkane V, Chardac E, Francois B, Normand S, Bonnivard M, Clavel M, Pichon N, Preux PM, Maubon A, Gastinne H: Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. Crit Care Med 2005; 33: 1757-63

18. Balik M, Plasil P, Waldauf P, Pazout J, Fric M, Otahal M, Pachel J: Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 318-21
19. Remerand F, Dellamonica J, Mao Z, Ferrari F, Bouhemad B, Jianxin Y, Arbelot C, Lu Q, Ichai C, Rouby JJ: Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. *Intensive Care Med* 2010; 36: 656-64
20. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A, Tostivint I, Meziere G: Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 955-8
21. Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, Doelken P: Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2004; 125: 1059-62
22. Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, Biderman P, Courret JP, Gepner A, Goldstein I, Tenoudji-Cohen M: Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med* 2005; 33: 1231-8
23. Dulchavsky SA, Schwarz KL, Kirkpatrick AW, Billica RD, Williams DR, Diebel LN, Campbell MR, Sargysan AE, Hamilton DR: Prospective evaluation of thoracic ultrasound in the detection of pneumothorax. *J Trauma* 2001; 50: 201-5
24. Kirkpatrick AW, Sirois M, Laupland KB, Liu D, Rowan K, Ball CG, Hameed SM, Brown R, Simons R, Dulchavsky SA, Hamilton DR, Nicolaou S: Hand-held thoracic sonography for detecting post-traumatic pneumothoraces: the Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma (EFAST). *J Trauma* 2004; 57: 288-95
25. Liu DM, Forkheim K, Rowan K, Mawson JB, Kirkpatrick A, Nicolaou S: Utilization of ultrasound for the detection of pneumothorax in the neonatal special-care nursery. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 880-3
26. Zhang M, Liu ZH, Yang JX, Gan JX, Xu SW, You XD, Jiang GY: Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Crit Care* 2006; 10: R112
27. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A: The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1434-40
28. Lichtenstein DA, Menu Y: A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest* 1995; 108: 1345-8
29. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A: The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med* 1999; 25: 383-8
30. Mathis G, Bitschnau R, Gehmacher O, Dirschmid K: [Ultrasound-guided transthoracic puncture]. *Ultraschall Med* 1999; 20: 226-35
31. Kurian J, Levin TL, Han BK, Taragin BH, Weinstein S: Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1648-54
32. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, Hartley J, King S, Parikh D, Spencer D, Thomson AH, Urquhart D: BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60 Suppl 1: i1-21
33. Reissig A, Kroegel C: Sonographic diagnosis and follow-up of pneumonia: a prospective study. *Respiration* 2007; 74: 537-47

34. Reissig A, Gorg C, Mathis G: Transthoracic sonography in the diagnosis of pulmonary diseases: a systematic approach. *Ultraschall Med* 2009; 30: 438-54; quiz 455-6
35. Worsley DF, Alavi A: Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995; 36: 2380-7
36. Alderson PO, Martin EC: Pulmonary embolism: diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology* 1987; 164: 297-312
37. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Fribourg M, Beregi JP: Spiral CT of pulmonary embolism: diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications. *Eur Radiol* 1998; 8: 1376-90
38. Niemann T, Egelhof T, Bongartz G: Transthoracic sonography for the detection of pulmonary embolism--a meta-analysis. *Ultraschall Med* 2009; 30: 150-6
39. Lichtenstein D, Meziere G, Seitz J: The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest* 2009; 135: 1421-5
40. Reissig A, Kroegel C: Transthoracic sonography of diffuse parenchymal lung disease: the role of comet tail artifacts. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 173-80
41. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
42. Kroegel C, Reissig A, Hengst U: [Diagnosis of parenchymal lung diseases. Possibilities and limits of transthoracic sonography]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 765-72
43. Soldati G, Copetti R, Sher S: Sonographic interstitial syndrome: the sound of lung water. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 163-74
44. Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD: Real-time chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122: 1759-73
45. Prosch H, Mathis G, Mostbeck GH: Percutaneous ultrasound in diagnosis and staging of lung cancer. *Ultraschall Med* 2008; 29: 466-78; quiz 479-84
46. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ: Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care* 2007; 11: 205
47. Jessup M, Brozena S: Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18
48. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8
49. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaud P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and

fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71

50. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, Jr.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709

51. Hall J: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th Edition. Philadelphia, Saunders, 2011

52. Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G: Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci* 2001; 16: 66-71

53. Schwarzstein R: *Cardiogenic Pulmonary Edema*, Harrison's Principles of Internal Medicine. Edited by Fauci Aea. New York, McGraw-Hill, 2008, pp 224

54. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the D, Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of C: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40

55. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-36

56. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416

57. Mann D: *Heart Failure and Cor Pulmonale*, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. Edited by Fauci Aea. New York, McGraw-Hill, 2008

58. Heart Failure Society Of A: Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: e86-e103

59. Teerlink J: *Diagnosis and Management of Acute Heart Failure*, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th Edition. Edited by Libby. Philadelphia, Saunders, 2008, pp 583-607

60. Hochman JS, Ingbar DH: *Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema*, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. Edited by Fauci Aea. New York, McGraw-Hill, 2008



61. Ware LB, Matthay MA: Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005; 353: 2788-96
62. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH, Yu PN: Determinants of atrial (S4) and ventricular (S3) gallop sounds in primary myocardial disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 753-8
63. Patel R, Bushnell DL, Sobotka PA: Implications of an audible third heart sound in evaluating cardiac function. *West J Med* 1993; 158: 606-9
64. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ: The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-3
65. Marcus GM, Gerber IL, McKeown BH, Vessey JC, Jordan MV, Huddleston M, McCulloch CE, Foster E, Chatterjee K, Michaels AD: Association between phonocardiographic third and fourth heart sounds and objective measures of left ventricular function. *JAMA* 2005; 293: 2238-44
66. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, Vincent C, Desnos M, Samii K: Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 697-705
67. Pistolesi M, Giuntini C: Assessment of extravascular lung water. *Radiol Clin North Am* 1978; 16: 551-74
68. Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF, Blank NE: Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest* 1985; 88: 649-52
69. Lemson J, van Die LE, Hemelaar AE, van der Hoeven JG: Extravascular lung water index measurement in critically ill children does not correlate with a chest x-ray score of pulmonary edema. *Crit Care* 2010; 14: R105
70. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA: Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116: 1347-53
71. Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, Groll R, Kachura JR, Bedard M, Cook DJ, Slutsky AS, Stewart TE: Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 85-90
72. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT: Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 13-8
73. Gheorghide M, Braunwald E: A proposed model for initial assessment and management of acute heart failure syndromes. *JAMA* 2011; 305: 1702-3
74. Huang CH, Tsai MS, Hsieh CC, Wang TD, Chang WT, Chen WJ: Diagnostic accuracy of tissue Doppler echocardiography for patients with acute heart failure. *Heart* 2006; 92: 1790-4
75. Senior R, Janardhanan R, Jeetley P, Burden L: Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from nonischemic first-onset acute heart failure: insights into the mechanism of acute heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1587-93

76. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664-70
77. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW: Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-33
78. Lichtenstein DA, Meziere GA: Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008; 134: 117-25
79. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E: Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 474-9
80. Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E: "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest* 2005; 127: 1690-5
81. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E: Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 70-7
82. Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, Fava C, Frascisco M: Bedside lung ultrasound in the assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 689-96
83. Picano E, Gargani L, Gheorghide M: Why, when, and how to assess pulmonary congestion in heart failure: pathophysiological, clinical, and methodological implications. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 63-72
84. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G, Picano E, Zoccali C: Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 586-94
85. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW: 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90
86. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H: Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9
87. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-7

88. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7
89. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Wallentin L, Lindahl B: Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1146-54
90. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21
91. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton CM, Crozier IG, Yandle TG, Doughty R, MacMahon S, Sharpe N: Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 52-60
92. O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C, Phelan D, Cunningham S, McDonald K: The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail* 2007; 13: 50-5
93. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM: Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8
94. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, Almahameed S, Schweikert RA, Saliba WI, Gillinov AM, Tang WH, Mills RM, Francis GS, Young JB, Natale A: Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004; 110: 124-7
95. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC: Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1445-8
96. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G: Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628-31
97. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP: Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1667-71
98. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A: A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-9
99. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, Kangawa K: C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 608-16
100. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, Yancy CW, Lawless CE, Mitchell JE, Smart FW, Bijou R, O'Connor CM, Massie BM, Pina IL, Greenberg

BH, Young JB, Fishbein DP, Hauptman PJ, Bourge RC, Strobeck JE, Murali S, Schocken D, Teerlink JR, Levy WC, Trupp RJ, Silver MA: Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2245-52

101. Shochat M, Charach G, Meyler S, Kazatzker M, Mosseri M, Frimerman A, Rabinovich P, Shotan A, Meisel S: Internal thoracic impedance monitoring: a novel method for the preclinical detection of acute heart failure. *Cardiovasc Revasc Med* 2006; 7: 41-5

102. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc* 2005; 7: 60-1

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

104. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-75

105. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93

106. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA: Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 995-1001

107. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37: 2448-54

108. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49

109. Bachofen M, Weibel ER: Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 589-615

110. Webb HH, Tierney DF: Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65

111. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, Taylor AE, Thigpen J: Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1809-16

112. Dreyfuss D, Saumon G: Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1194-203

113. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54

114. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome N: Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 231-6
115. Marino PL, Sutin KM: *The ICU book*, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
116. Idell S, Cohen AB: Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1985; 6: 459-71
117. Copetti R, Soldati G, Copetti P: Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 16
118. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ: Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 341-7
119. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P: Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. *CT Scan ARDS Study Group. Intensive Care Med* 2000; 26: 1046-56
120. Mayo JR, Aldrich J, Muller NL, Fleischner S: Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003; 228: 15-21
121. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P: Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1579-85
122. Kirkpatrick AW, Breeck K, Wong J, Hamilton DR, McBeth PB, Sawadsky B, Betzner MJ: The potential of handheld trauma sonography in the air medical transport of the trauma victim. *Air Med J* 2005; 24: 34-9
123. Pistolesi M, Miniati M, Milne EN, Giuntini C: Measurement of extravascular lung water. *Intensive Care World* 1991; 8: 16-21
124. Miniati M, Pistolesi M, Milne EN, Giuntini C: Detection of lung edema. *Crit Care Med* 1987; 15: 1146-55
125. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C: The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 879-94
126. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10
127. Friedman M, Sellke FW, Wang SY, Weintraub RM, Johnson RG: Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994; 90: II262-8
128. Gasparovic H, Plestina S, Sutlic Z, Husedzinovic I, Coric V, Ivancan V, Jelic I: Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 882-7
129. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA: Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002; 121: 1269-77
130. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL: Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response

syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 77-83

131. Schlensak C, Doenst T, Beyersdorf F: Lung ischemia during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 337-8

132. Serraf A, Sellak H, Herve P, Bonnet N, Robotin M, Detruit H, Baudet B, Mazmanian GM, Planche C: Vascular endothelium viability and function after total cardiopulmonary bypass in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 544-51

133. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D: Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 2010; 25: 47-55

134. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND: Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc* 2004; 18: 1022-8

135. Grabowski JE, Talamini MA: Physiological effects of pneumoperitoneum. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1009-16