

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze del farmaco

---

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE FARMACOLOGICHE  
INDIRIZZO: FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA E TERAPIA  
CICLO XXVII

Monitoraggio emodinamico mini-invasivo in terapia intensiva:  
approccio metodologico

**Direttore della Scuola:** Ch.mo Prof. Pietro Giusti

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Pietro Palatini

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Carlo Ori

**Dottorando:** Elisabetta Saraceni



## INDICE

<b>ABSTRACT</b>	5
<b>1. INTRODUZIONE</b>	9
1.1 ECOCARDIOGRAFIA	11
1.2 ANALISI DELLA FORMA DELL'ONDA PRESSORIA	12
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b>	18
2.1 NEXFIN (BMEYE BV, Amsterdam, Paesi Bassi)	
2.2 Pressure Recording Analytical Method (PRAM/Mostcare Vygon Italia)	20
<b>3. PIANO DELLO STUDIO</b>	22
<b>4. ANALISI STATISTICA</b>	22
<b>5. FASE I: SISTEMA NEXFIN</b>	
5.1 MATERIALI E METODI - NIBP NEXFIN vs IBP	23
5.2 RISULTATI - NIBP NEXFIN vs IBP	24
5.3 MATERIALI E METODI - CO NEXFIN vs CO TTE	28
5.4 RISULTATI - CO NEXFIN vs CO TTE	28
<b>6. FASE II: SISTEMA PRAM/MOSTCARE</b>	29
6.1 MATERIALI E METODI - CO PRAM vs CO HPS/METI	29
6.2 RISULTATI - CO PRAM vs CO HPS/METI	30
6.3 MATERIALI E METODI - CO PRAM vs CO TTE	34
6.4 RISULTATI - CO PRAM vs CO TTE	34
6.5 MATERIALI E METODI - CO PRAM vs CO PiCCO <sub>2</sub>	36
6.6 RISULTATI - CO PRAM vs CO PiCCO <sub>2</sub>	38
<b>7. DISCUSSIONE</b>	42
7.1 FASE I: SISTEMA NEXFIN	42
7.2 FASE II: SISTEMA PRAM	46
7.2.1 PRAM vs HPS/METI	47
7.2.2 PRAM vs TTE	48
7.2.3 PRAM vs PiCCO <sub>2</sub>	

<b>8. CONCLUSIONI</b>	54
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	57

## **Monitoraggio emodinamico mini-invasivo in terapia intensiva: approccio metodologico**

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi sistemi di monitoraggio emodinamico che promettono una buona affidabilità a fronte di una minima invasività. Scopo dello studio è stato quello di validarne alcuni, in particolare il sistema Nexfin (BMEYE BV, Amsterdam, Paesi Bassi), nuovo e totalmente non invasivo, e il Pressure-Recording Analytical Method (PRAM/Mostcare, Vygon, Italia), mini-invasivo e che non necessita di calibrazione né esterna, né interna.

### **MATERIALI E METODI**

Abbiamo studiato i due sistemi testandoli su pazienti ricoverati in due terapie intensive polivalenti dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Per il sistema Nexfin abbiamo arruolato 40 pazienti, per ognuno abbiamo rilevato per 30 minuti in continuo la pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP), sia con il metodo standard della cannulazione intra-arteriosa (IBP) che con il sistema Nexfin (tecnologia finger cuff) e abbiamo confrontato un totale 79263 coppie di valori pressori. Su 9 pazienti abbiamo confrontato anche il valore di cardiac output (CO) con quello misurato mediante ecografia transtoracica con tecnica Doppler (TTE).

Per quanto riguarda il sistema PRAM lo abbiamo collegato mediante cavo ad un monitor Siemens sc7000 connesso ad un sofisticatissimo simulatore HPS/METI®, in grado di riprodurre valori di CO diversi in base alle condizioni cliniche impostate. Abbiamo simulato 6 scenari clinici differenti per ottenere un totale di 168 misurazioni di CO che abbiamo confrontato con quelli noti risultanti dalle impostazioni del simulatore.

Successivamente abbiamo testato il sistema su 38 pazienti ricoverati in terapia intensiva, emodinamicamente stabili confrontando i valori di CO con quelli misurati mediante TTE con tecnica Doppler.

Infine abbiamo confrontato i dati di CO su 21 pazienti emodinamicamente instabili e sostenuti da Noradrenalina in infusione continua, confrontando i valori di CO con quelli misurati tramite termodiluizione transpolmonare con sistema PiCCO<sub>2</sub> (Pulse Contour Cardiac Output, Pulsion Medical System, Munich, Germany). Abbiamo confrontato i dati prima (T1) e dopo (T2) la riduzione di 0,05 mcg/Kg/min del farmaco.

I risultati ottenuti sono stati analizzati statisticamente secondo il metodo di Bland e Altman; sono state calcolate le differenze medie, i livelli di concordanza e le percentuali d'errore.

### **RISULTATI**

*NEXFIN*. Su un totale 158525 punti pressione, 79263 per dispositivo, abbiamo ottenuto per la SBP una mean difference di -4,89 mmHg, dei limits of agreement di +18,11mmHg e -27,91 mmHg ed un errore percentuale del 18% e per la DBP una mean difference di +6,07 mmHg, dei limits of agreement di +23,60 mmHg e -11,45 mmHg, con una percentuale

d'errore del 26%. Per i valori di CO abbiamo calcolato una mean difference -0,5 L/min, con dei limits of agreement rispettivamente di +2,24 e -3,38 L/min.

*PRAM/Mostcare*. Il confronto di 168 valori di CO con quelli impostati su HPS/METI® ha mostrato una mean difference di -0,32 L/min e dei limits of agreement rispettivamente di +0,88 e -1,53 L/min. L'errore percentuale calcolato era del 23%. con un  $R^2 = 78,1\%$ .

Il confronto dei valori di CO con quelli misurati con TTE su 38 pazienti stabili ha mostrato una mean difference di -0,03 L/min (SD 0,66) e dei limits of agreement rispettivamente compresi tra + 1,28 e -1,35 L/min.

Il confronto dei valori di CO con quelli misurati con termodiluizione transpolmonare su 21 pazienti emodinamicamente instabili ha evidenziato una mean difference di 0,13 L/min al T1 e di 0,1 L/min al T2, con dei limits of agreement rispettivamente compresi tra -1,41 e 1,69 L/min e tra -1,67 e 1,87 L/min. L'errore percentuale al T1 è risultato essere pari al 28,27%, al T2 era pari al 32%. Nel sottogruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale la mean difference era di 0,28 L/min a T1, con dei limits of agreement di -0,79 e +1,37 L/min e con un errore percentuale del 22%; al T2 la mean difference era di 0,55 L/min, i limits of agreement erano compresi tra -1,82 e 2,93 L/min e la percentuale d'errore era del 49%.

## CONCLUSIONI

Per quanto riguarda il sistema Nexfin possiamo concludere che i valori di SBP, DBP e CO misurati da questo device completamente non invasivo non possono essere considerati affidabili nei pazienti critici; la tecnologia finger-cuff può trovare probabilmente una più appropriata applicazione in sala operatoria o in ambito più prettamente medico. La metodica rimane fortemente vincolata da una corretta lettura del dato pressorio che ci è parso fortemente suscettibile a una serie di variabili fisiopatologiche e ambientali.

Per quanto riguarda il sistema PRAM, in relazione alla misura del CO confrontata sia con la TTE che con il metodo della termodiluizione transpolmonare, la sua applicazione ci sembra possa trovare spazio nel paziente critico, fornendo all'intensivista informazioni fondamentali sull'assetto emodinamico senza rischi aggiunti. Resta la necessità di ampliare le popolazioni di studio relative ai pazienti emodinamicamente più instabili e a quelli affetti da fibrillazione atriale per poter confermare i nostri risultati. Il sistema PRAM è operatore-dipendente: richiede di essere utilizzato da personale esperto, in grado di valutare la corretta lettura dell'onda di pressione.

## **Minimally invasive hemodynamic monitoring in intensive care: methodological approach**

The aim of the study was to validate the reliability of some new systems of hemodynamic monitoring: the Nexfin system (BMEYE BV, Amsterdam, Netherlands ) totally non-invasive, and the Pressure-Recording Analytical Method ( PRAM/MostCare, Vygon, Italy ), minimally invasive and without the need of calibration, either external or internal.

### **MATERIALS AND METHODS**

*NEXFIN.* We enrolled 40 patients admitted to two intensive care units at Padua Hospital. For each patient we collected data about systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) continuously for 30 minutes, both using standard intra-arterial method (IBP) and Nexfin system (“finger cuff” technology). We compared a total of 79263 pairs of blood pressure values. On 9 patients we compared the value of cardiac output (CO) with the value measured by trans-thoracic echocardiography Doppler ( TTE ) .

*PRAM.* We connected the PRAM system to a Siemens sc7000 monitor linked to a sophisticated simulator HPS/METI® HPS/METI® which can produce different CO values according to the clinical conditions set. We simulated 6 different clinical scenarios to obtain a total of 168 measurements of CO .

In the second step, we tested the system on 38 hemodynamically stable patients by comparing the values of CO with those measured by TTE with Doppler technique.

Finally, we compared the CO data on 21 hemodynamically unstable patients, supported by Norepinephrine in continuous infusion, by comparing the CO values with those measured by transpulmonary thermodilution system: PiCCO2 (Pulse Contour Cardiac Output, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany ). We compared the data before (T1) and after (T2) the reduction of 0,05 mcg/kg/min of the drug.

The results obtained were analyzed according to the Bland and Altman method. We calculated mean differences, limits of agreement and percentual errors.

### **RESULTS**

*NEXFIN.* We collected 158525 pressure points, 79263 for each device: for SBP the mean a difference was -4,89 mmHg, limits of agreement were +18,11mmHg/-27,91 mmHg, %error 18%; for DBP the mean difference was +6.07 mmHg, limits of agreement +23,60/-11,45 mmHg, with %error of 26%. For values of CO we calculated a mean difference of -0,5 L/min, with limits of agreement +2.24/-3.38 L/min.

*PRAM/MostCare*. The comparison of 168 values of CO with those set to HPS/METI® showed a mean difference of -0,32 L/min, limits of agreement respectively +0,88 and -1,53 L/min. The %error calculated was 23%;  $R^2 = 78.1\%$ .

The comparison of the values of CO with those measured with TTE on 38 stable patients showed a mean difference of -0,03 L/min (SD 0,66) and the limits of agreement respectively between + 1,28 e -1,35 L/min.

The comparison of the values of CO with those measured by transpulmonary thermodilution on 21 hemodynamically unstable patients showed a mean difference of 0,13 L/min at T1 and 0,1 L/min at T2, with limits of agreement = -1,41/1,69 L/min at T1 and -1,67/1,87 L/min at T2. The percentage error at T1 was 28,27%, at T2 was 32%. In the subgroup of patients with atrial fibrillation, the mean difference was 0,28 L/min at T1, with the limits of agreement of -0,79 and +1,37 L/min and with a %error of 22%; at T2 the mean difference was 0,55 L/min, the limits of agreement were between -1,82 and 2,93 L/min and the error rate was 49%.

## CONCLUSIONS

About Nexfin we can conclude that the values of SBP, DBP and CO measured by this device can not be considered reliable in critically ill patients; there might be a more appropriate application in the operating room or in medical departments. The method remains strongly linked to correctly reading the wave form, which appears to be strongly influenced by several pathophysiological and environmental variables .

Regarding PRAM, in relation to the CO measurement compared with both the TTE and the method of the transpulmonary thermodilution, its application seems useful in the context of critically ill patients, providing fundamental information about hemodynamic setting to the intensivist without risk. To confirm our results the study needs to be expand to include more hemodynamically unstable patients as well as patients affected by atrial fibrillation. The PRAM system is operator-dependent: it needs to be used by experienced staff, who are able to asses the correct arterial wave form.

## 1 INTRODUZIONE

Nella cura del paziente critico il fondamentale obiettivo della terapia medica deve essere garantire una adeguata disponibilità di ossigeno ( $DO_2$ ) a tutti i tessuti<sup>1</sup> e poiché la  $DO_2$  è uguale al contenuto arterioso di  $O_2$  per la portata cardiaca:

$$DO_2 = CaO_2 \times CO$$

ne risulta che l'esatta misurazione e le variazioni puntuali dell'output cardiaco (CO) rimangono un punto cardine nella guida alle più adeguate scelte terapeutiche, con particolare riferimento ai pazienti affetti da gravi insufficienze d'organo ricoverati in aera critica<sup>2</sup>.

Il contenuto arterioso di  $O_2$  ( $CaO_2$ ) è uguale alla somma dell'ossigeno disciolto nel sangue ( $PaO_2$ ) e della quota legata all'emoglobina (Hb).

$$CaO_2 = (0.0138 \times Hb \times SaO_2) + 0.0031 \times PaO_2$$

Il CO è il prodotto tra gittata sistolica e frequenza cardiaca, cioè il volume ematico immesso in circolo nell'unità di tempo. I fattori che lo influenzano sono molteplici: età, sesso, metabolismo basale, peso corporeo, postura e condizioni patologiche.

Il CO è espressione diretta della *performance* cardiaca e per questo è utilizzato come parametro guida del monitoraggio emodinamico.

Normalmente, in un soggetto adulto, la portata è compresa tra quattro e otto litri/minuto.

La letteratura scientifica a disposizione conferma che misurare e ottimizzare la gittata sistolica ed il CO permette di migliorare l'*outcome* del paziente<sup>3</sup>.

Precarico, postcarico e contrattilità cardiaca sono i primi fattori su cui si può agire, forse anche in modo più rapido di quanto si possa fare cercando di modificare un quadro di scompenso acido-base o di insufficienza renale, per cui, avere uno strumento di determinazione accurato di tali parametri risulta di fondamentale importanza.

Decisioni terapeutiche scorrette, basate su dati non attendibili, possono anche dimostrarsi pericolose per i pazienti critici<sup>4</sup>. Il monitoraggio emodinamico ideale dovrebbe essere affidabile, continuo, non invasivo, operatore-indipendente, poco costoso e consentire un'analisi battito per battito sia della portata cardiaca, sia del precarico<sup>5</sup>; purtroppo nessun sistema risponde attualmente a tutte le necessità sopraelencate.

La misura del CO è stata per anni affidata a quello che a lungo abbiamo considerato il *gold standard* nello studio emodinamico dei pazienti instabili, ossia il metodo della termodiluzione mediante boli manuali dopo cateterizzazione dell'arteria polmonare con catetere di Swan Ganz (PAC)<sup>6</sup>.

Il catetere di Swan-Ganz è un catetere multilume che, inserito per via percutanea in una vena centrale, giugulare interna o succlavia, destra o sinistra, viene fatto avanzare fino a giungere nell'atrio destro, successivamente nel ventricolo destro, poi nel tronco polmonare ed infine in arteria polmonare fino ad una sua ramificazione.

Il catetere si compone di quattro vie :

- la via distale sbocca, alla punta del catetere, in arteria polmonare; consente il monitoraggio della pressione arteriosa polmonare (PAP), la misurazione della pressione capillare polmonare (*Wedge Pressure*) ed inoltre permette il prelievo di sangue arterioso polmonare;
- la via prossimale sbocca a circa 30 cm dall'estremità distale nella cavità atriale destra; usata per iniettare soluzione fisiologica o glucosata per la determinazione della portata cardiaca tramite il metodo della termodiluzione.
- la via del termistore, posto a circa 3 cm dall'estremità distale del catetere, registra le variazioni di temperatura che si verificano durante la determinazione dell'output cardiaco con il metodo della termodiluzione e le trasmette, sotto forma di segnale elettrico, al computer a cui è collegato, il quale elabora i dati e fornisce direttamente il valore di CO in litri al minuto;
- la via del palloncino, raccordata alla siringa che ne consente il gonfiaggio, serve per rilevare *Wedge Pressure*.

Il gonfiaggio del palloncino è inoltre essenziale nelle fasi di posizionamento del catetere perché evita che la punta, durante il suo avanzamento, causi traumatismi anche gravi alla valvola tricuspide e all'endocardio, ed evita che la stimolazione endocardica scateni aritmie.

La procedura di determinazione della portata cardiaca (CO) comprende l'iniezione rapida, attraverso il lume prossimale del catetere (quindi quello che sfocia in atrio destro), di 10 ml di soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%, ad una temperatura di 0 ° C. La soluzione iniettata, diluendosi nel torrente circolatorio, giunge a contatto con il termistore posto all'estremità distale del catetere; il termistore registra le variazioni di temperatura causate dal passaggio della soluzione fredda ed il successivo ritorno alla temperatura di partenza disegnando una curva temperatura-tempo. L'area sottostante questa curva è direttamente proporzionale alla velocità di flusso sanguigno in arteria polmonare. Questa velocità di flusso, in assenza di shunt intra-cardiaci, è equivalente alla gittata cardiaca.

Oltre a determinare la gittata cardiaca, la pressione venosa centrale (PVC), la pressione in arteria polmonare (PAP) e la *Wedge*, il catetere di Swan-Ganz, collegato al monitor Vigilance®, è in grado di fornire informazioni aggiuntive su gittata sistolica, disponibilità e consumo di ossigeno, resistenze polmonari e sistemiche.

Tale metodica, tanto accurata quanto sofisticata, si caratterizza però per elevata invasività e possibili complicanze sia durante il posizionamento (puntura arteriosa, sanguinamento, embolia gassosa, pneumotorace, aritmie, rottura di corde tendinee) che durante la permanenza in sede del catetere stesso (trombosi venose, embolia, infarto polmonare, rottura

dell'arteria polmonare, infezioni, sepsi...). Inoltre i dati ottenuti con il metodo della termodiluizione rappresentano la portata del cuore destro, per cui non sarà possibile ottenere valori riferibili al cuore di sinistra in presenza di insufficienza tricuspide o di *shunts* intracardiaci.

Tale metodo tende inoltre a sovrastimare la portata cardiaca negli stati di bassa gittata poiché le strutture cardiache tendono a riscaldare il bolo freddo alterandone quindi la misurazione.

Tutti questi inconvenienti hanno dato spazio ad una serie di discussioni sulla opportunità o meno del posizionamento del PAC, determinandone nell'ultimo decennio un conseguente controverso e minor utilizzo<sup>7, 8</sup>.

Per questo negli ultimi anni è aumentata la domanda nei confronti di tecnologie meno invasive, che si propongono di fornire in modo più semplice, sicuro e veloce dati altrettanto affidabili e riproducibili. Oltre al termodiluizione con PAC, esistono altre tecniche in grado di stimare la portata cardiaca, che comunque resta stimata e non calcolata.

Le diverse tecniche si suddividono sia in base al loro principio fisiopatologico che al loro grado di invasività.

## 1.1 ECOCARDIOGRAFIA

L'ecocardiografia, sia essa trans-esofagea (TEE) che trans-toracica (TTE), consente di ricavare informazioni su contrattilità, precarico, dimensioni cardiache, patologie valvolari, gradienti pressori e postcarico, ed è una di quelle tecnologie mini o completamente non invasive grazie alle quali è possibile ricavare il dato di gittata cardiaca.

Il CO può infatti essere calcolato in modo del tutto non invasivo in due modi: il primo è un approccio volumetrico basato sul metodo di Simpson, che stima lo *Stroke Volume* (SV) valutando i volumi di riempimento a fine sistole e a fine diastole.

Il secondo metodo, che è anche il più utilizzato, si basa sulla tecnica del Doppler pulsato per determinare la velocità del sangue attraverso il tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Bisogna dunque ricavare la velocità del sangue nel tempo (VTI) che riflette la distanza percorsa durante la sistole e misurare l'area della valvola aortica, ovvero il *left ventricular outflow tract* (LVOT). Lo SV è poi ottenuto moltiplicando i due valori. Il CO in seguito viene calcolato moltiplicando lo SV per la frequenza cardiaca (FC).

Più studi dimostrano come le stime ottenute con questa metodica siano simili a quelle ricavate con la termodiluizione<sup>9-14</sup>. L'ecocardiografia, sia transesofagea che transtoracica è una tecnica affidabile e riproducibile, viene ormai utilizzata nella pratica clinica per la diagnosi ed il monitoraggio delle insufficienze cardiache valvolari e non, sia in pronto soccorso che in terapia intensiva; è in grado di fornire una serie di valori puntuali del grado di disfunzione cardiologica, ma non permette di seguire in continuo l'andamento clinico del paziente e la sua risposta alle terapie in atto. L'ecocardiografia inoltre presenta un limite non trascurabile dovuto alla finestra acustica, variabile da paziente a

paziente, e talvolta limitata da variazioni anatomiche, patologie polmonari o dell'esofago, da interventi chirurgici subiti o medicazioni chirurgiche in sede di esplorazione<sup>15</sup>.

## 1.2 ANALISI DELLA FORMA DELL'ONDA PRESSORIA

Le tecniche basate sull'analisi della forma d'onda del polso arterioso si prefiggono di sostituirsi con la misurazione dell'output cardiaco in continuo (CCO) a strumenti di misurazione la cui efficienza risulta da decenni comprovata; esibiscono una maggiore semplicità di utilizzo, una minima invasività e una minor schiera di complicanze correlate.

Tali tecniche si possono schematicamente dividere in:

- invasive che necessitano di calibrazione esterna: Pulsion-Picco Medical Systems Munich, Germany; Sistema LiDCO™ Limited London UK
- semi-invasive che necessitano di auto-calibrazione interna: FloTrac/Vigileo™ Edwards Lifesciences
- semi-invasive che non necessitano di calibrazione: PRAM/MostCare® Vygon Italia
- completamente non invasive: Nexfin BMEYE BV, Amsterdam, Paesi Bassi

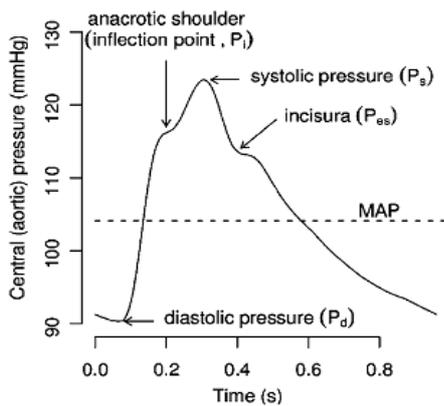
Finora nessuno di questi strumenti è riuscito a rimpiazzare completamente il PAC che rimane ancora l'unico presidio capace di fornire in continuo, insieme ai dati di gittata e di *preload*, anche dati dinamici relativi alla risposta al carico volemico o quelli riguardanti la quota di acqua extra-vascolare.

La loro affidabilità comunque non può prescindere da un corretto segnale derivato dalla trasduzione dell'onda di pressione arteriosa (PA) per cui la cui lettura e la misurazione della PA devono sempre essere corrette ed affidabili per una altrettanto opportuna lettura dei parametri da essa calcolati.

Il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa effettuato nelle unità di terapia intensiva (ICU) prevede oggi la cateterizzazione di un'arteria periferica. Dopo l'incannulazione il vaso arterioso ed il catetere diventano parte di un sistema dinamico di monitoraggio che comprende un trasduttore, un sistema di tubi ripieno di liquido (soluzione fisiologica), un amplificatore e una sorgente di voltaggio.

La pressione arteriosa percepita dal catetere intravascolare viene tradotta in un impulso elettrico che poi risulta leggibile sul monitor come un'onda (Fig. 1).

Figura 1 Profilo d'onda pressoria



Il tracciato di tale onda si compone di una fase ascendente, detta anacrota, che riflette la pressione pulsatile prodotta dalla contrazione ventricolare sinistra e da una fase discendente, detta catacrota, sulla quale è possibile identificare l'incisura dicrota, che rappresenta il momento di chiusura della valvola aortica.

L'elemento che caratterizza maggiormente la fase sistolica dell'onda pressoria è il punto d'inflessione ( $P_i$ ) che rappresenta il punto in cui l'onda diretta incontra quella riflessa e si presenta sul tracciato con una tipica forma a spalla.

La forma e la pendenza della fase discendente dell'onda variano a seconda della *compliance* arteriosa e della frequenza cardiaca. Il tracciato pressorio inoltre si modifica a seconda del sito in cui l'impulso è rilevato a causa del fenomeno della riflessione delle onde e al variare dell'impedenza del vaso (Fig. 2).

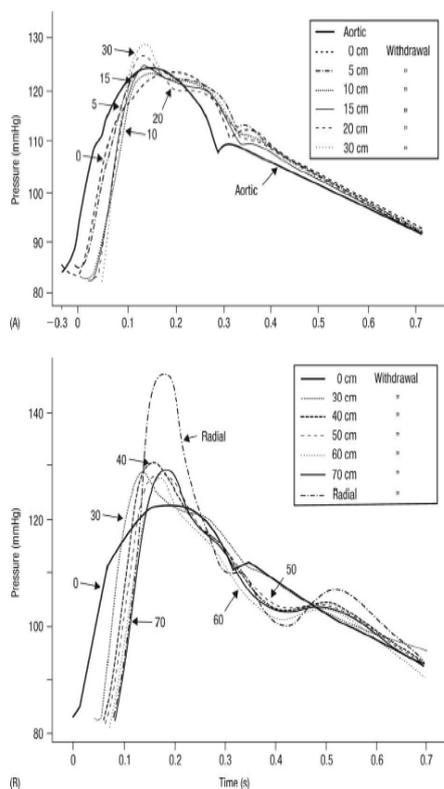
I cambiamenti della forma del contorno d'onda sono giustificati dalla presenza concomitante di diversi fenomeni<sup>16</sup>:

- Fenomeno di riflessione delle onde, che si manifesta ovunque ci sia una discontinuità nel sistema (punti di ramificazione, aree di alterazione dell'elastanza arteriosa e arteriole ad alta resistenza). Quello che avviene all'interno dell'albero vascolare è fondamentalmente una somma algebrica tra le onde prodotte dalla sistole e quelle negative o positive prodotte da tale fenomeno.
- Aumento della velocità di trasmissione dell'onda sfigmica con la distanza dal cuore, questo è dovuto alla progressiva riduzione di *compliance* arteriosa nelle porzioni più periferiche.
- Attenuazione dell'energia pressoria verso la periferia, con conseguente diminuzione dei valori diastolici e di pressione media rilevati nei siti di più distali.
- Frequenza cardiaca: in caso di bradicardia il picco dell'onda centrifuga risulterà ritardato e la pulsazione ne risulterà amplificata.
- Invecchiamento, ipercolesterolemia, iperomocisteinemia, ipertensione e diabete, patologie croniche che si associano a una perdita di elasticità dell'aorta e dei maggiori dotti arteriosi.

L'incremento della rigidità dell'aorta si associa dunque a sua volta ad un aumento della velocità di conduzione. Anche alcuni farmaci, quali *ACE-inibitori*, *calcio antagonisti*, *diuretici*, *nitrati*, *beta-bloccanti*, *farmaci simopaticomimetici* e

*catecolamine*, possono comportare modificazioni a breve termine delle proprietà delle arterie per una più o meno esplicita attività sul tono della muscolatura liscia vascolare; in particolare l'Adrenalina, potente agonista diretto alfa-adrenergico e beta-adrenergico, attiva i recettori Alfa nel letto vascolare causando vasocostrizione, mentre a livello della muscolatura striata attiva i recettori Beta<sub>2</sub> causando vasodilatazione con aumento del flusso ematico; la *Noradrenalina* invece, utilizzata prevalentemente nella terapia dell'ipotensione e dello shock, a livello della muscolatura liscia vasale attiva esclusivamente i recettori Alfa<sub>2</sub> con conseguente aumento delle resistenze periferiche, senza vasodilatazione distrettuale con conseguente aumento dell'impedenza del sistema cardiovascolare.

**Figura 2** Trasformazione dell'onda di pressione dell'arto superiore di un essere umano. (A) onde di pressione arteriosa registrate a intervalli di 5,0 cm di retrazione di una sonda di rilevazione. La curva finale è nell'arteria brachiale, 30 cm a valle dell'arco aortico. (B) onde di pressione arteriosa con ritiro continuo nella parte più distale del braccio.



La strumentazione utilizzata nei reparti di terapia intensiva per ricavare l'onda di pressione arteriosa deve sempre essere correttamente utilizzata, il segnale deve essere costantemente verificato, così da garantire una opportuna lettura del dato pressorio. Particolare attenzione va posta alla ricerca di eventuali artefatti dovuti al sistema paziente-trasduttore.

Per far questo bisogna mettere in atto una serie di precauzioni ed interventi quali eliminare tutta l'aria nei tubi di collegamento (*priming*) e livellare il sistema di monitoraggio all'altezza dell'atrio sinistro procedendo così all'azzeramento al fine di eliminare la tendenza alla deviazione dallo zero iniziale, ossia la potenziale deviazione o distorsione che si verifica nel corso del tempo. L'azzeramento si compie aprendo l'interfaccia aria-liquido a pressione atmosferica e selezionando poi il tasto funzione di azzeramento del monitor.

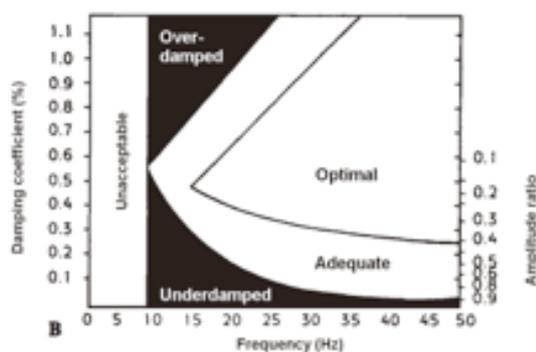
In seguito, per confermare la giusta trasduzione del segnale sarà necessario eseguire il test di risposta dinamica o test dell'onda quadra.

La risposta dinamica è definita dalla frequenza naturale di risonanza del sistema e dal coefficiente di smorzamento<sup>17</sup>. La frequenza naturale indica la velocità con cui il sistema di controllo della pressione vibra quando è sollecitato da onde di segnale causate da un rapido *flush test*. La frequenza naturale è la distanza fra la prima e la seconda onda di rimbalzo ottenute dopo *flush test*. Più la frequenza è alta (>10 Hz), maggiori sono le oscillazioni.

Il coefficiente di smorzamento è la misura di quanto rapidamente le oscillazioni di un sistema sollecitato sono attenuate fino al valore di riposo, ed è il rapporto tra l'ampiezza della prima onda di rimbalzo e la seconda; misura la capacità del trasduttore di non riprodurre echi del segnale con effetti sommatori. Così, in un buon sistema di attenuazione, l'onda di rimbalzo risulta circa metà della prima.

Bolle d'aria, raccordi non serrati a fondo, coaguli di sangue o apposizioni di fibrina intorno al lume del catetere, possono compromettere la corretta traduzione del segnale, e il sistema di trasduzione può risultare sottosmorzato (*underdamped*) o sovrasmorzato (*overdamped*)<sup>18</sup>(Figura 3).

**Figura 3** Grafico per la valutazione della risposta dinamica.



Con un sistema *overdamped* la forma d'onda appare innaturalmente piatta, dunque con una pressione sistolica più bassa del vero e una diastolica più alta.

Un'onda sovra-smorzata può essere anche rilevata in caso di condizioni fisiopatologiche peculiari quali la stenosi aortica, la vasodilatazione, la bassa gittata cardiaca, lo shock cardiogeno, la sepsi e l'ipovolemia grave.

Fenomeni di *underdamping* invece devono essere sospettati in pazienti con ipertensione, aterosclerosi, vasocostrizione, insufficienza aortica, o stati di circolo iperdinamico come quello febbrile.

La domanda che ci si dovrà porre è quindi se alla base della forma d'onda riscontrata ci siano le reali condizioni cliniche del paziente o se sia dovuta invece alle caratteristiche di smorzamento del sistema di registrazione<sup>19</sup>.

Una volta accertata l'attendibilità della forma d'onda di pressione arteriosa si potrà far riferimento ai parametri emodinamici da essa calcolati.

I primi tentativi di calcolare l'output cardiaco dalla forma dell'onda di pressione arteriosa si basano sul modello Windkessel sviluppato dalle osservazioni di Frank e dalle analogie con i circuiti elettrici. Il modello più semplice è quello a due elementi: un resistore rappresentato dalle resistenze periferiche e un capacitore rappresentato dalla *compliance* dei vasi e particolarmente dalla compliance dell'aorta. Questa teoria assume che allo stato stazionario la quantità di sangue che entra in un vaso è equivalente alla quantità di sangue espulsa dal vaso stesso nel corso di un ciclo cardiaco e che la *compliance* del vaso possa influenzare il flusso sanguigno in modo prevedibile; dunque durante la sistole la pressione aumenta e la parete del vaso si espande per accogliere un maggior volume di sangue, durante la diastole invece la parete del vaso si contrae espellendo così la quantità aggiuntiva di sangue. Secondo questo modello è possibile ricavare la gittata cardiaca rapportando la pressione media arteriosa (MAP) alle resistenze.

Quest'approccio tuttavia non teneva conto della possibilità di alcun flusso inverso durante il ciclo cardiaco, cosicché la sua validità veniva meno nei casi di insufficienza valvolare aortica. Inoltre assumeva che la lunghezza dei vasi fosse infinita e che quindi l'effetto delle onde riflesse fosse trascurabile, per questo motivo non poteva essere utilizzata per calcolare la gittata cardiaca da arterie periferiche, dove invece il fenomeno della riflessione dell'onda causa notevoli distorsioni<sup>20</sup>.

Proprio a causa di queste lacune Wesseling introdusse in seguito il concetto di impedenza ( $Z$ ), ovvero la resistenza al flusso pulsatile che come tale non è una resistenza vera e propria quanto un fenomeno oscillatorio. L'impedenza è la forza che si oppone allo scorrimento del sangue e dipende dalla pressione ematica, dalla frequenza cardiaca e dalle proprietà elastiche e meccaniche dell'aorta e del sistema vascolare a valle<sup>16</sup>.

Secondo questo modello lo *stroke volume* del ventricolo di sinistra si ottiene dividendo la porzione sistolica dell'area sotto la curva (AUC<sub>s</sub>) per l'impedenza del sistema.

Il sistema PiCCO (*Pulse Contour Cardiac Output*, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) si basa proprio sull'applicazione di questo concetto, sfrutta il principio della termodiluizione transpolmonare e quello dell'analisi del contorno del polso arterioso per stimare la portata cardiaca in modo continuo.

Il sistema è composto oltre che da un *monitor* d'interfaccia, anche da un catetere venoso centrale *standard* cui è connesso un sensore di temperatura e da un catetere arterioso dedicato per la misura della pressione arteriosa; il catetere arterioso, dotato di un termistore per rilevare i cambiamenti della temperatura ematica in seguito alla calibrazione del dispositivo, può rimanere in sede fino a dieci giorni.

Il sistema PiCCO stima la gittata analizzando l'area sotto la curva (AUC) di una termodiluizione transpolmonare. Una volta ottenuto lo SV, lo utilizza per ricavare la Z del sistema. Così calibrato, l'algoritmo per l'analisi dell'AUC sistolica permette la stima continua della portata cardiaca<sup>21</sup>.

Per determinare l'impedenza del sistema e la *compliance* aortica in questi sistemi è tuttavia necessario ricavare un fattore di calibrazione eseguendo una prima stima della gittata mediante termodiluizione transpolmonare.

La termodiluizione è eseguita iniettando rapidamente una quantità nota, generalmente 15 ml, di soluzione fisiologica o glucosata fredda dal catetere venoso centrale provvisto di sensore di temperatura. Il bolo di liquido freddo si mescola al sangue circolante e attraversa tutto il piccolo circolo; arrivato nel cuore sinistro passa nel grande circolo per essere alla fine rilevato dall'apposito catetere arterioso posizionato in arteria femorale. La variazione di temperatura nel circolo sistemico è registrata dal termistore che ne ricava una curva basata sulla differenza di temperatura nel tempo.

Le curve tempo-temperatura ottenute con la termodiluizione polmonare sono più ampie e più basse rispetto a quelle ottenute tramite PAC perché il percorso del bolo freddo è più lungo. Questo implica che le stime possano essere più suscettibili di errore in caso di ricircolo dell'indicatore, ma saranno anche meno condizionate dai cambiamenti dovuti al ciclo respiratorio. Questa metodica presenta una invasività inferiore rispetto al PAC, tuttavia vista la necessità di incanalare un'arteria di grosso calibro può comunque associarsi ad alcuni rischi (emorragie, formazione di pseudoaneurismi, infezioni ...).

In particolare il posizionamento del catetere femorale è probabilmente meno indicato in soggetti gravemente vasculopatici in quanto potrebbe aumentare il rischio di ischemie e trombosi. In quest'ultimo ventennio è stato dimostrato da numerosi studi come il PiCCO sia particolarmente utile in varie situazioni cliniche come ustioni sepsi, disfunzioni ventricolari sinistre e nel monitoraggio di pazienti critici o sottoposti a chirurgia. La affidabilità del dato puntuale di CO misurato tramite termodiluizione transpolmonare e quello misurato in continuo dopo la calibrazione, sembrano essere concordi con i valori misurati mediante PAC e dunque affidabili; rimane fondamentale l'uso attento di tale monitoraggio, volto alla cura della qualità del segnale pressorio registrato<sup>22-26</sup>.

## 2 SCOPO DELLO STUDIO

Vista la continua necessità di tecniche di monitoraggio affidabili, ma sempre più sicure, e soprattutto vista la grande possibilità di scelta tra i prodotti commercializzati nell'ultimo trentennio, lo scopo dello studio è stato quello valutare il dato della portata cardiaca in terapia intensiva in modo continuo attraverso metodi minimamente invasivi. Ci siamo concentrati, tra le apparecchiature più promettenti, su quelle basate sull'analisi del contorno della forma d'onda di pressione arteriosa. Abbiamo scelto di studiare, alla luce della nostra esperienza professionale e della letteratura a riguardo, prevalentemente il sistema Nexfin<sup>27</sup>, nuovo e totalmente non invasivo, e il Pressure-Recording Analytical Method (PRAM/Mostcare), mini-invasivo e che non necessita di calibrazione né esterna, né interna.

### 2.1 SISTEMA NEXFIN (BMEYE BV, Amsterdam, Paesi Bassi)

Il sistema Nexfin è un dispositivo che utilizza la tecnologia *finger-cuff* con componenti ad elevata sensibilità ottica ed un sistema di controllo digitale.

Il sistema di misurazione si basa sulla tecnica del *volume-clamp* elaborata dal fisiologo Penaz nel 1973. Con questa tecnica è possibile ottenere, in maniera non invasiva, da una cuffia posizionata attorno ad un dito, una forma d'onda di pressione arteriosa. Il principio di base è di mantenere costante il diametro dell'arteria nonostante i cambiamenti di pressione che si verificano durante il battito cardiaco; questo viene effettuato con una cuffia pneumatica dotata di pletismografo, che si gonfia in maniera intermittente dopo esser stata applicata intorno al dito di una mano, medio o anulare. Le cuffie a disposizione del sistema sono di tre misure.

La pressione della cuffia si regola automaticamente tramite un sistema di feedback in tempo reale per cui quando viene rilevato l'aumento del diametro dell'arteria sottostante in seguito alla sistole, il sistema aumenta la pressione esterna per contrastarne l'incremento.

Viceversa quando è in fase diastolica e il diametro dell'arteria si riduce, la cuffia automaticamente riduce la sua pressione di gonfiaggio.

In questo modo ne risulta un'arteria clampata ad un certo diametro definito "*set point*", se tale diametro corrisponde allo stato scarico (*unloaded*) della parete, la pressione della cuffia sarà in ogni istante pari a quella all'interno dell'arteria.

Da qui si ottiene dunque una forma d'onda che riflette l'andamento della pressione arteriosa da cui si possono misurare le pressioni sistolica (SBP), diastolica (DBP) e media (MAP). Insieme alla frequenza cardiaca tali valori vengono trasmessi in modalità battito-battito.

La cuffia pneumatica che viene posizionata al dito è formata da una parte gonfiabile e da un foto-pletismografo composto da una sorgente LED infrarossa (A) ed un detettore (B).

A pressione costante nella cuffia si osserverà in sistole a un picco negativo dell'onda dato dalla quantità di sangue che affluisce al dito.

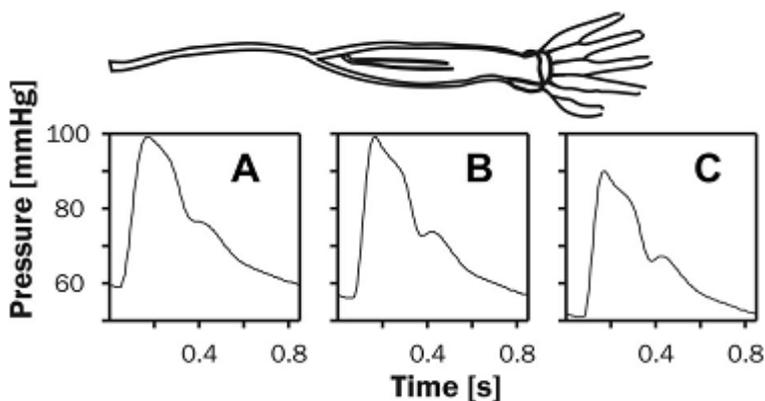
Ad un livello di pressione trasmurale pari a zero il lume arterioso non ne risulta completamente collabito perché le arterie conservano ancora 1/3 o 1/2 della loro sezione trasversa originaria, ma le pareti arteriose si mantengono in assenza di pressione trasmurale ad un diametro che corrisponde al loro peculiare diametro di scarico.

Lo stato di scarico è accertato mediante un sistema specifico (Physiocal, Finometer medical Systems, Amsterdam) costituito da un auto-correttore, utilizzato per definire e mantenere invariato il diametro a cui il vaso arterioso in esame è clampato (*volume clamp*). Variazioni dello stress parietale, del tono della muscolatura liscia della parete arteriosa e dell'ematocrito possono influenzare il diametro *unloaded*<sup>28-30</sup>.

Si considera che la pressione misurata a livello delle dita correli con la pressione intra-arteriosa misurata in arterie meno periferiche, ma non sia uguale (Figura 4); il *bias* viene eluso con l'applicazione di una funzione di trasferimento d'onda e con una correzione del gradiente brachiale-digitale<sup>31</sup>.

Ogni battito viene corretto con una propria "correzione del livello" che si basa sugli ultimi 30 battiti. Una volta ricavata la curva di pressione arteriosa, il sistema Nexfin calcola i valori di CO secondo il principio dell'analisi della forma dell'onda, usando l'integrale della pressione sistolica secondo il modello di Windkessel, tale sistema non prevede calibrazione, ma si basa su un algoritmo antropometrico che tiene conto di sesso, età, peso ed altezza del paziente.

**Figura 4.** Curve pressorie Brachiale (A) radiale (B) e digitale (C)



## 2.2 Pressure-Recording Analytical Method (PRAM/Mostcare, Vygon, Italia)

Il sistema PRAM ricava il CO senza necessità di calibrazione esterna e senza far riferimento ad un data base di dati antropometrici pre-registrati, il suo funzionamento si basa sulla teoria delle perturbazioni per cui ogni sistema sottoposto a perturbazione tende a variare il suo stato nella direzione del minimo dispendio energetico.

In particolare nei vasi del sistema cardiocircolatorio avvengono variazioni di volume dovute principalmente all'espansione in senso radiale causata dalle forze di pressione. Queste variazioni sono influenzate dalla forza di eiezione esercitata dal ventricolo sinistro, dall'impedenza arteriosa che si oppone al flusso e alla dilatazione vascolare, dalla compliance vasale, dalla resistenza dei vasi periferici e dal fenomeno di riflessione dell'onda pressoria.

Proprio per la valutazione di tutte queste variabili nella stima dello SV, viene introdotta nell'algoritmo del PRAM la variabile  $Z$ <sup>32</sup>.

$$SV=A/Z$$

$$Z= (P/t)*K$$

A (mmHg×sec): area sottesa alla porzione sistolica della curva pressoria

K (sec<sup>2</sup>/cm)× (1/cm<sup>-2</sup>): fattore dimensionale inversamente correlato all'accelerazione istantanea della cross-section area del vaso. La correzione di P/t con la costante K consente di tenere conto, per il calcolo di Z, dei cambiamenti dell'onda pressoria rispetto alle condizioni fisiologiche.

P/t (mmHg/sec) è la rappresentazione analitica del profilo dell'onda alla variazione della pressione durante il ciclo cardiaco.

Ci sono sistemi di monitoraggio che ottengono la variabile Z (mmHg×sec/cm<sup>3</sup>) attingendo a dati ricavati da precedenti misurazioni effettuate in vitro sulla base delle caratteristiche antropometriche del paziente (Flo-Trac/Vigileo), questi sistemi sembrano dunque ricavare i loro dati basandosi sui valori medi riscontrati su individui con caratteristiche simili, potrebbe essere questo il motivo per cui in letteratura ci sono studi che ne evidenziano la loro minore affidabilità<sup>33</sup>.

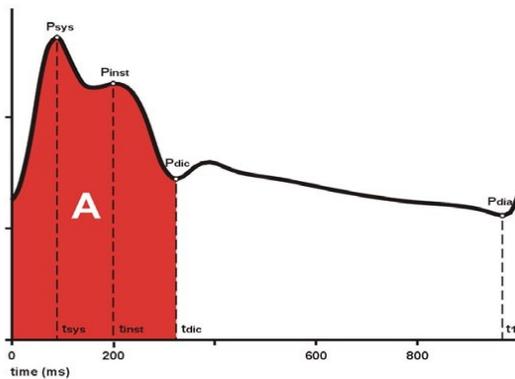
Il sistema PRAM invece ricava la Z esclusivamente dall'analisi della morfologia dall'onda di pressione arteriosa, tenendo conto sia della componente pulsatoria che di quella continua del flusso ematico, senza riferirsi a dati precedentemente ricavati da soggetti che non siano il paziente in esame<sup>34</sup>.

L'onda pressoria arteriosa viene dunque rilevata a una frequenza di 1000Hz ed elaborata battito per battito, in maniera tale da individuare con precisione i punti dell'incisura dicrota e in modo da evidenziare eventuali fasi di instabilità caratteristiche di ogni singola onda (Figura 5).

Il sistema PRAM, prendendo in considerazione sia la componente pulsatile che quella continua del flusso ematico, fornisce dati affidabili anche in caso di pazienti che abbiano supporti emodinamici meccanici (contropulsatori aortici, assistenza ventricolare o circolazione extracorporea)<sup>35</sup>.

Oltre agli indici di portata cardiaca (SV, CO e CI), il sistema fornisce anche valori di *Systemic Vascular Resistance* (SVR), *Stroke Volume Variation* (SVV), *Pulse Pressure Variation* (PPV),  $dP/dt_{max}$ : indice di contrattilità cardiaca e *Cardiac Cycle Efficiency* (CCE), parametro che si propone di descrivere la performance cardiaca in termini di rapporto tra lavoro emodinamico effettuato ed energia spesa, riflettendo quindi la spesa energetica richiesta dal sistema cardiovascolare per mantenere lo stato di equilibrio<sup>36</sup>. Il valore prognostico di questo indice è però ancora oggetto di studio<sup>37, 38</sup>.

**Figura 5** Area sotto la curva, la fase eiettiva finisce in corrispondenza dell'incisura dicrota.



### 3. PIANO DELO STUDIO

Lo studio è stato suddiviso in due fasi, la prima relativa alla metodica Nexfin (FASE I), la seconda relativa alla metodica PRAM/Mostcare (FASE II).

Per quanto riguarda il sistema Nexfin è stata verificata prima l'attendibilità dei valori di pressione arteriosa non invasiva (NIBP) così da poter capire se il valore di gittata cardiaca da essi derivato potesse essere confrontabile con le metodiche invasive di riferimento (IBP).

Per quanto riguarda il sistema Mostcare, la sua affidabilità è stata dapprincipio testata su un simulatore fisiopatologico avanzato, poi su una popolazione di pazienti stabili emodinamicamente, ma varia per patologia di base, e successivamente su una popolazione selezionata di pazienti affetti da shock settico e sostenuti emodinamicamente da Noradrenalina in modo da poter monitorare l'affidabilità del dato rilevato anche dopo variazione della terapia vasopressoria.

Questo studio osservazionale è stato segnalato al comitato etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova (prot. n°2444P).

Ogni paziente ha firmato un modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio.

### 4. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica per confrontare i valori misurati con le tecnologie in corso di studio è stata effettuata utilizzando il metodo consigliato da Bland e Altman<sup>39</sup>. Questo tipo di analisi si è dimostrato valido nel confrontare un nuovo metodo con uno già validato per la misurazione di un indice il cui vero valore non possa essere noto. Per poter sostituire il nuovo al vecchio è necessario verificare la presenza di un buon grado di concordanza tra i due considerando la differenza media (*mean difference*) e la deviazione standard delle differenze tra i valori ottenuti con i due metodi.

I limiti di validità (*Limits of agreement*) delimitano un intervallo calcolato come la media delle differenze  $\pm 2$  deviazioni standard (SD). Entro tale intervallo è compreso il 95% delle differenze tra le coppie di dati rilevati con le due metodiche prese in esame. Questo intervallo fornisce indicazioni sulla precisione dei valori ottenuti ed è influenzato dalla numerosità del campione. Il programma utilizzato per l'analisi statistica è stato il Data Desk® 6.2.1 (Ithaca, NY).

Il grado di precisione della strumentazione è stata inoltre valutata in termini di errore percentuale rispetto alla metodica di riferimento, considerando che un errore percentuale  $>30\%$  è segno di una scarsa concordanza.

L'errore percentuale è stato calcolato come segue:  $2*SD/CO$  medio<sup>40</sup>.

## 5 FASE I: SISTEMA NEXFIN

### 5.1 MATERIALI E METODI - NIBP NEXFIN vs IBP

Il primo obiettivo di questo studio è stato verificare l'attendibilità dei valori di pressione arteriosa letti dal sistema Nexfin; abbiamo così arruolato 40 pazienti consecutivi (30 maschi e 10 femmine) di età media 59,9 anni, ricoverati in due terapie intensive dell'istituto di Anestesia e Rianimazione dell'ospedale di Padova (Ist.A.R.1 e Ist.A.R. 2). Unico criterio d'inclusione è stato la necessità di monitoraggio emodinamico continuo e la presenza di un catetere arterioso già posizionato in arteria radiale.

Abbiamo escluso pazienti con età inferiore ai 18 anni e pazienti affetti da aritmie cardiache.

Su 40 pazienti è stata rilevata per 30 minuti in continuo la pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP), sia con il metodo standard (IBP) che con il sistema Nexfin (Figura 6); al termine della registrazione le rilevazioni dei due dispositivi sono state appaiate e confrontate battito per battito.

Tutti i pazienti hanno ricevuto il monitoraggio standard: elettrocardiogramma, pulsossimetria, temperatura.

La IBP è stata misurata a livello dell'arteria radiale attraverso un catetere 20-G (Ref. SAC-00520; Arrow International Inc., lettura voce, PA) connesso ad un trasduttore di pressione (Set pressure monitoring; Edwards Lifescience, Irvine, CA) connesso ad un sistema di monitor Siemens SC7000 (Siemens Medical Systems, EM-PCS, Danvers).

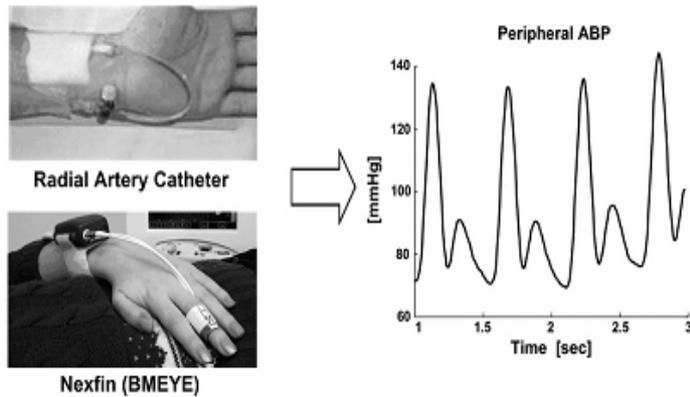
Prima di ogni misurazione sono state eseguite le seguenti procedure: il *priming* della pressione, il livellamento del trasduttore all'asse flebostatico, l'azzeramento alla pressione atmosferica dell'interfaccia aria-fluido e il test dell'onda quadra.

La pressione arteriosa non invasiva (*non-invasive blood pressure* - NIBP) è stata misurata dal monitor Nexfin (BMEYE BV, Amsterdam, Paesi Bassi). La cuffia pneumatica della misura più adatta è stata applicata sul dito medio o anulare del paziente, e i componenti del pletismografo sono stati collegati all'unità *front-end* che si configura come un polsino. L'unità *front-end* è stata connessa a sua volta al processore digitale e al monitor Nexfin. Il "sistema di riferimento cardiaco" HRS (*Heart Reference System*) che ha la funzione di rilevare e correggere la differenza idrostatica tra dito e cuore è stato posizionato con un capo a livello del *finger-cuff* digitale ed il capo opposto allo stesso livello di reperi cardiaco utilizzato per il trasduttore nel metodo invasivo, ovvero l'asse flebostatico. Il sistema HRS è stato opportunamente azzerato prima di ogni misurazione e connesso all'unità "*front-end*" allacciata al polso.

I segnali analogici di IBP e la pressione misurata con il sistema Nexfin sono stati campionati a 200 Hz e memorizzati su un disco rigido.

Dopo 30 minuti di registrazione in continuo i dati sono stati estrapolati e memorizzati in un database excel, per valori di pressione sistolica e diastolica e appaiati battito-battito. Per ogni paziente è stata stilata una scheda di registrazione dei parametri demografici, anamnestici e della terapia farmacologica in atto durante la misurazione.

Figura 6 In alto metodo invasivo IBP , in basso metodo non invasivo NIBP, entrambi rilevano la curva d'onda di pressione arteriosa periferica.



I valori appaiati NIBP e IBP sono stati ispezionati visivamente per ogni paziente eliminando manualmente gli artefatti dovuti al lavaggio del catetere, al movimento brusco del paziente o a transitorie anomalie di segnale.

L'analisi statistica per confrontare i valori di pressione sistolica e diastolica misurati è stata effettuata utilizzando il metodo consigliato da Bland e Altman.

Il grado di precisione della strumentazione è stata inoltre valutata in termini di errore percentuale.

## 5.2 RISULTATI - NIBP NEXFIN vs IBP

Nello studio abbiamo arruolato 40 pazienti, ricoverati tra giugno 2012 e settembre 2012 in unità di terapia intensiva ICU, 30 maschi e 10 femmine di età media di 59,9 anni.

Le caratteristiche anamnestiche, il trattamento in corso e la diagnosi di ingresso sono riportati nelle Tabelle I e II.

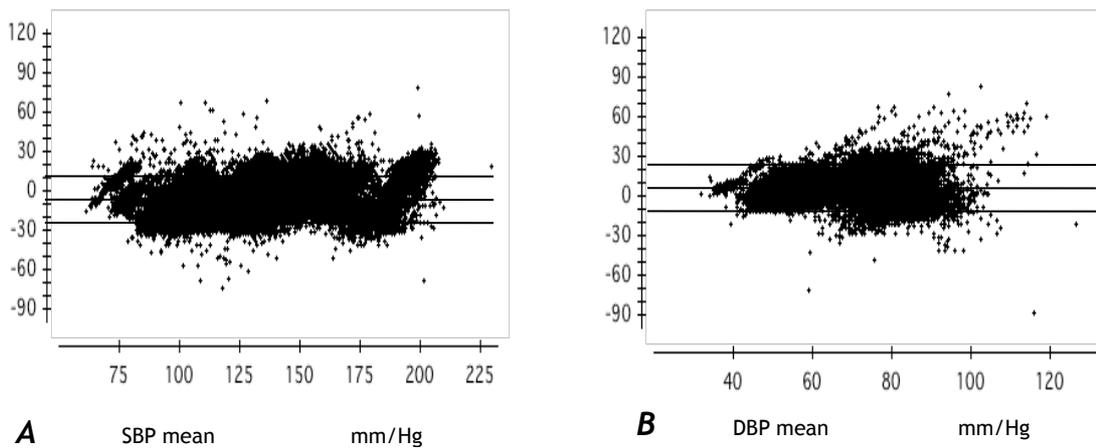
Le rilevazioni pressorie di 2 pazienti (5%) sono state escluse dall'analisi per problemi tecnico-operativi; il tasso globale di successo del monitoraggio pressorio da *finger-cuff* è stato del 95%. Abbiamo analizzato in totale 158525 punti pressione, 79263 per dispositivo. I risultati ottenuti analizzando i dati secondo l'analisi di Bland e Altman sono riassunti nel grafico 1.

Per quanto riguarda i valori di pressione arteriosa sistolica abbiamo calcolato una mean difference di -4,89 mmHg con dei limits of agreement di +18,11mmHg e -27,91 mmHg; in riferimento ai valori di pressione arteriosa diastolica la mean difference era pari a +6,07 mmHg e i limits of agreement erano di +23,60 mmHg e -11,45 mmHg.

La percentuale d'errore calcolata era del 18% per i valori di pressione arteriosa sistolica e del 26% per i valori di pressione diastolica.

Nella tabella III sono riassunti i valori di mean difference e di limits of agreement in base ai sottogruppi di popolazione analizzati: pazienti sostenuti emodinamicamente con farmaci vasoattivi, pazienti con pressione sistolica inferiore a 105mmHG, e pazienti con pressione sistolica superiore a 105 mmHg.

**Grafico 1** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, **A.** Confronto tra pressione arteriosa sistolica invasiva e pressione arteriosa sistolica non invasiva; **B.** Confronto tra pressione arteriosa diastolica invasiva e pressione arteriosa diastolica non invasiva.



**Tabella I** Pazienti con trattamento farmacologico con inotropi in infusione continua durante le misurazioni.

n° identificativo del paziente	Dosaggio farmaci inotropi in infusione continua ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	
10	Noradrenalina : 0,2	
20	Noradrenalina: 0,1	Dobutamina: 1
25	Dopamina : 7	
29	Dopamina: 3	
31	Dopamina: 5	

**Tabella II** Tabella riassuntiva dei parametri demografici, anamnesi cardiovascolare e diagnosi di ingresso dei pazienti arruolati nello studio.

Paz	Sesso	Età	Peso (Kg)	Altezza (cm)	BMI	Diagnosi al ricovero
1	M	55	80	180	24,7	emorragia IC
2	M	69	85	175	27,7	insufficienza respiratoria - bpc
3	F	37	70	165	25,7	occlusione intestinale
4	M	62	80	170	27,7	politrauma
5	M	77	65	167	23,3	gastrectomia per tumore del cardias
6	M	61	80	178	25,2	IMA e shock cardiogeno
7	M	71	60	170	20,7	resezione epatica meta k colon
8	M	32	80	185	23,4	sindrome astinenza da oppiacei
9	M	41	93	187	26,6	carcinosi peritoneale k colon
10	M	34	80	183	23,9	craniectomia evac ematoma
11	M	69	80	170	27,7	PO colectomia
12	M	68	80	177	25,5	lesioni esofgee da caustici
13	M	45	105	187	30	pancreatite
14	M	66	50	165	18,3	insufficienza respiratoria acuta
15	M	87	69	170	23,9	lobectomia polmonare inferiore sin
16	M	64	73	178	23,1	resezione intestinale per tumore
17	M	79	69	160	26,9	shock settico
18	F	57	68	171	23,2	iponatriemia in metastasi da carcinoma dell' ovaio
19	M	49	115	178	36,3	craniotomia e asportazione di neoformazione
20	F	81	50	156	20,5	gastrectomia per adenocarcinoma
21	F	39	75	170	29,9	isterectomia d'urgenza
22	M	61	90	180	27,8	Esofagogastroplastica
23	M	69	85	175	27,7	resezione intestinale
24	M	59	130	180	40,1	surrenectomia (meta k tiroide)
25	M	61	83	163	31,2	trapianto di rene
26	F	62	50	155	20,8	resezione epatica
27	M	71	84	170	29,1	DCP
28	F	44	68	160	26,6	mediastinite
29	F	52	80	165	29,4	arresto CR in crisi comiziale
30	M	59	68	170	23,5	EGP
31	M	65	66	165	24,2	trapianto rene
32	M	79	75	170	25,9	Esofagogastroplastica + microwave VII segmento epatico
33	M	66	75	180	23,2	epatectomia dx
34	M	54	73	180	22,5	occlusione intestinale
35	F	68	44	160	17,2	DCP
36	M	65	86	170	29,7	trapianto rene
37	F	79	60	150	26,6	severa iponatriemia
38	M	47	75	175	24,5	trauma cranico
39	M	58	58	172	19,6	Esofagogastroplastica per carcinoma dell' esofago
40	F	34	93	167	33,3	gastroplastica

**Tabella III** Valori di errore medio e limiti di concordanza calcolati.

		ERRORE MEDIO	LIMITE DI CONCORDANZA INFERIORE	LIMITE DI CONCORDANZA SUPERIORE
TUTTI I PAZIENTI	SBP	-4,89	-27,91	18,11
	DPP	6,07	-11,45	23,60
PAZIENTI CON INOTROPI (5 paz)	SBP	-0.7	-15.2	13.8
	DPP	9.6	1.7	17.6
PAZIENTI CON SBP <105 (7 paz)	SBP	-8.5	-21.4	4.4
	DPP	1.4	-8.0	10.8
PAZIENTI CON SBP >105(33paz)	SBP	-4.0	-19.5	11.4
	DPP	4.7	-11.8	21.1

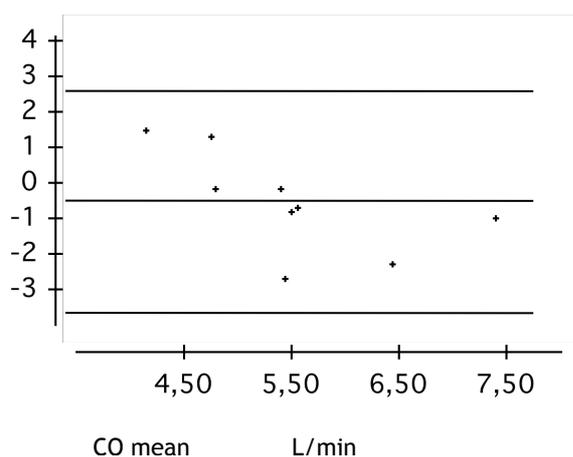
### 5.3 MATERIALI E METODI - CO NEXFIN vs CO TTE

La verifica dell'attendibilità dei risultati ottenuti mediante sistema Nexfin comportava inizialmente anche il confronto tra dati di gittata cardiaca. Durante la registrazione dei dati relativi a valori di pressione arteriosa abbiamo riscontrato una costante difficoltà ad ottenere un segnale adeguato, anche dopo una prima stabilizzazione del sistema abbiamo avuto la continua necessità di ricercare più volte un segnale ottimale, spostando la cuffia da un dito all'altro o cercando di scaldare il dito su cui applicavamo la cuffia, i range pressori erano molto ampi e le curve ricavate spesso erano instabili, abbiamo dunque ritenuto che i valori di gittata cardiaca da essi derivati potessero essere inattendibili a priori per cui sono stati arruolati solo 9 pazienti prima di interrompere questa sezione dello studio. I valori di CO rilevati sui 9 pazienti sono stati confrontati con quelli misurati tramite ecocardiografia transtoracica. Per misurare la gittata cardiaca con metodo ecografico è stato necessario calcolare l'area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, l'integrale velocità-tempo del flusso in uscita dal ventricolo sinistro nello stesso punto in cui veniva misurata l'area e la frequenza cardiaca. Il valore della gittata è dato dalla moltiplicazione dei tre valori. La proiezione per la misura dell'area del tratto di efflusso è quella in parasternale asse lungo. Il picco di velocità è stato ottenuto tracciando a mano, con il *trackball*, il contorno del diagramma velocità-tempo dell'eiezione ventricolare in proiezione apicale 5 camere. La frequenza cardiaca è stata contemporaneamente rilevata dal monitor Siemens sc7000 collegato al paziente. L'ecografo utilizzato era il M-Turbo® ultrasound system (SonoSite FUJIFILM, Inc.), con sonda P21n - 5-1MHz, cardiologica.

### 5.4 RISULTATI - CO NEXFIN vs CO TTE

I risultati statistici ottenuti secondo l'analisi consigliata da Bland ed Altman, per quanto ottenuti su un campione numericamente irrilevante, sono stati i seguenti: mean difference -0,5 L/min con dei limits of agreement rispettivamente di +2,24 e -3,38 L/min (Grafico 2)

**Grafico 2** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman; confronto tra CO Nexfin e CO-echo



## 6 FASE II: PRAM/MOSTCARE

### 6.1 MATERIALI E METODI - CO PRAM vs CO HPS

Per realizzare lo studio ci siamo serviti dell'ausilio di un simulatore fisiopatologico avanzato con lo scopo di realizzare particolari scenari clinici su cui testare il sistema PRAM/Mostcare.

Il simulatore utilizzato è lo *Human Patient Simulator* (HPS), prodotto dalla METI (Medical Education Technologies, Inc®) negli Stati Uniti. HPS è un manichino simulatore in scala 1:1 in grado di produrre risposte fisiologiche ad una molteplice serie di stimoli; rispecchia in maniera altamente realistica le risposte dell'organismo umano agli interventi terapeutici effettuati; è in grado di riconoscere tramite un codice a barre più di 180 farmaci diversi e modulare le risposte in base alle condizioni impostate. Il sistema è controllato tramite un software gestito da computer dedicato.

I dati in uscita dal simulatore vengono visualizzati su un normale monitor Siemens sc7000 utilizzato anche nel monitoraggio dei pazienti ricoverati nella nostra Terapia Intensiva.

Il simulatore produce un segnale di forma d'onda arteriosa che varia in modo fisiologico in conseguenza alle variazioni pressorie, alle condizioni del circolo e alle patologie cardiache impostate.

Le caratteristiche peculiari di questo sofisticatissimo simulatore sono quella di avere un software gestionale capace di riprodurre fedelmente numerose situazioni emodinamiche, di permettere la monitorizzazione dei parametri vitali connettendosi a comuni monitor presenti nelle sale operatorie o nelle terapie intensive, ed il riconoscimento e la risposta automatica e pertinente alla somministrazione di farmaci.

Inoltre il simulatore è fornito di un apparato respiratorio che produce scambi gassosi e un apparato urinario sul quale si può monitorare l'output urinario.

Si possono inoltre effettuare manovre invasive come l'intubazione oro-tracheale, il drenaggio di pneumotorace e si possono attuare manovre rianimatorie come il massaggio cardiaco esterno e la defibrillazione in caso di aritmie maligne<sup>41-43</sup>.

Il sistema PRAM (Vytech Health®, Padova, Italy) è stato connesso al monitor (Siemens SC7000, Color Patient Monitor), da cui deriva e analizza il segnale di onda arteriosa prodotta dal simulatore.

Agendo sul software del simulatore, modificando variabili emodinamiche note, sono stati successivamente realizzati 6 scenari:

#### 1. BASELINE

Questa situazione è stata ottenuta simulando un individuo in condizioni basali di benessere e quiete.

La situazione di partenza prevedeva la simulazione di un soggetto maschio di 34 anni di età per 1,92 m<sup>2</sup> di superficie corporea.

## 2. DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

Questa situazione è stata ottenuta riducendo il *contractility factor* del 30%.

## 3. VASOPLEGIA (SHOCK SETTICO)

Questa situazione è stata ottenuta sfruttando la capacità del simulatore di rispondere alla somministrazione di farmaci. E' stato quindi somministrato un bolo di 50 mcg di sodio Nitroprussiato seguito da infusione continua 0.5mcg/Kg/min

## 4. VASOCOSTRIZIONE

Questa situazione è stata ottenuta mediante infusione continua di Noradrenalina 0,3mcg/Kg/min.

## 5. SHOCK IPOVOLEMICO

Questa situazione è stata ottenuta modificando la sensibilità dei barocettori e riducendo la contrattilità al 75%. È stata inoltre indotta una perdita ematica di 2 litri.

## 6. STENOSI AORTICA SERRATA

Questa situazione è stata ottenuta aumentando di una volta e mezzo l'impedenza della valvola aortica.

Per ogni singolo scenario realizzato sono stati registrati simultaneamente ogni 30 secondi i valori del CO forniti dal simulatore e dal PRAM per un totale di 160 coppie di valori. Sono stati inoltre riportati i valori del CCE e i valori di pressione arteriosa rilevati. I dati sono stati salvati ed spaiati su un file Excel.

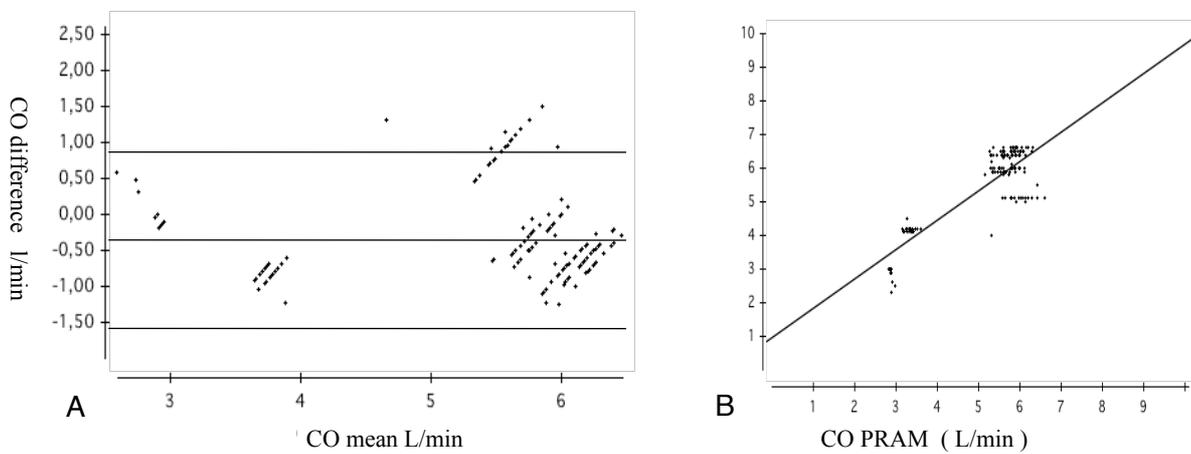
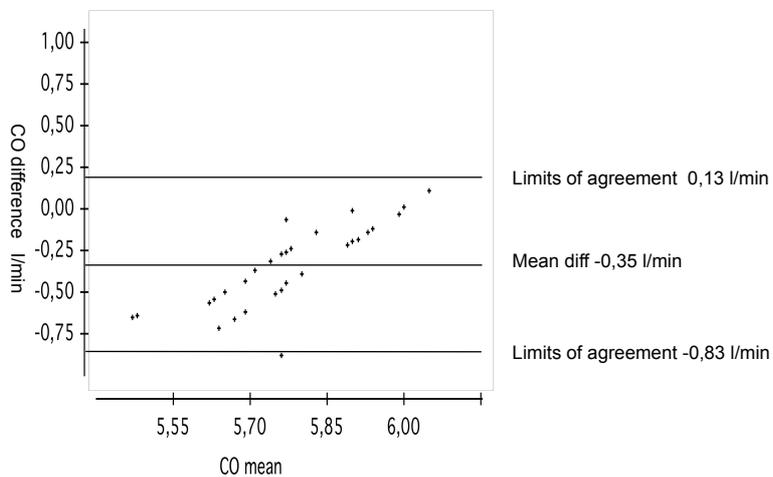
L'analisi statistica per il confronto dei valori di CO è stata effettuata utilizzando il metodo Bland e Altman. Abbiamo calcolato mean differences, limits of agreement e percentuali d'errore.

### 6.2 RISULTATI - CO PRAM vs CO HPS/METI

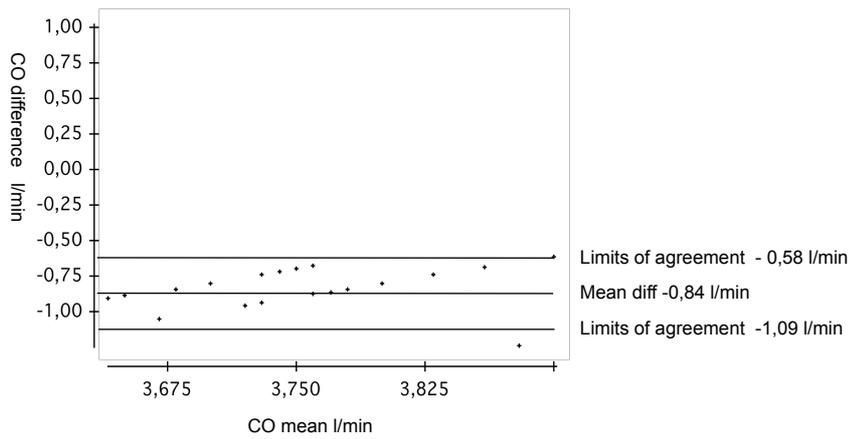
Il confronto tra i valori di GC impostati sul METI e quelli misurati dal PRAM è stato sempre eseguito adottando il metodo di Bland e Altman ed è stato effettuato sia per il totale delle misurazioni (Grafico 3) che per ogni scenario simulato (Grafici 4-9). Su un totale di 168 misurazioni di gittata cardiaca abbiamo ottenuto, confrontando tra loro i due valori registrati, una mean difference di -0,32 L/min e dei limits of agreement rispettivamente di +0,88 e -1,53 L/min. L'errore percentuale calcolato era del 23% con un  $R^2 = 78,1\%$ (Grafico 3). Le percentuali d'errore sono riportate nella tabella IV.

**Tabella IV** Percentuali d'errore nel confronto CO PRAM vs CO HPS/METI per i singoli scenari.

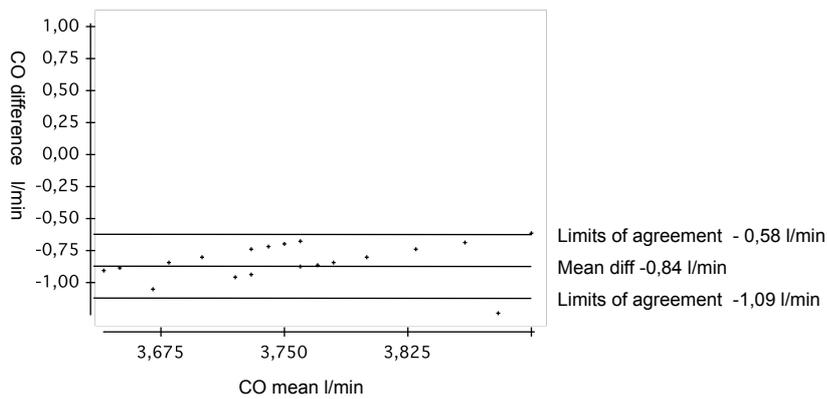
	%err
baseline	8
disfunzione ventricolare sinistra	10
vasoplegia	7
vasocostrizione	20
shock ipovolemico	6
stenosi aortica serrata	14

**Grafico 3** A. Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman,; B.  $R^2 = 78,1\%$  - Confronto tra CO PRAM e CO METI, totale delle misurazioni.**Grafico 4** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO PRAM e CO METI - Baseline.

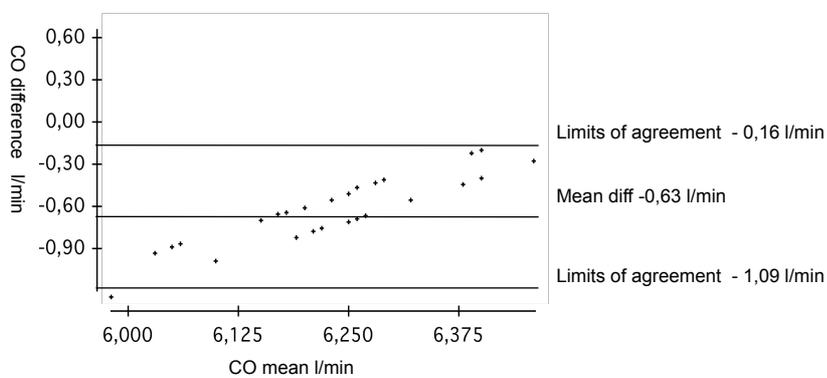
**Grafico 5** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO PRAM e CO METI - Insufficienza ventricolare sinistra.



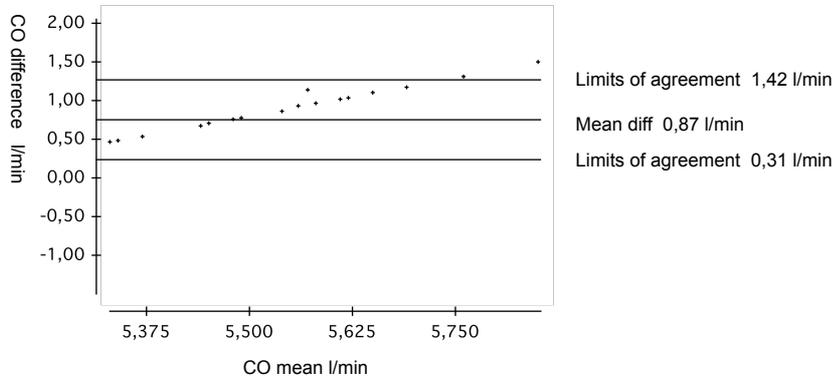
**Grafico 6** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO PRAM e CO METI - Grave vasodilatazione.



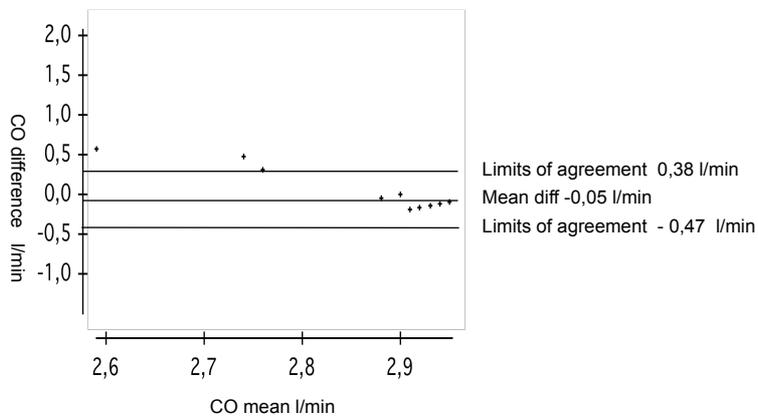
**Grafico 7** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO PRAM e CO METI - Grave vasocostrizione.



**Grafico 8** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO PRAM e CO METI - Shock ipovolemico.



**Grafico 9** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO PRAM e CO METI - Stenosi aortica serrata.



### 6.3 MATERIALI E METODI - CO PRAM vs CO TTE

Abbiamo arruolato un totale di 38 pazienti ricoverati in due terapie intensive polivalenti (IstAR1 e IstAR2), abbiamo escluso i pazienti affetti da aritmie cardiache o da patologie che potessero dare artefatti a carico della trasmissione dell'onda di pressione arteriosa dal ventricolo sinistro alla periferia (patologie della valvola aortica, dissezioni o aneurismi aortici), pazienti con età minore di 18 anni e i pazienti emodinamicamente instabili.

Sono stati considerati instabili quei pazienti che avessero mostrato durante le misurazioni ecocardiografiche una variazione della pressione arteriosa superiore al 10% rispetto al *baseline*.

Abbiamo connesso il monitor Mostcare al monitor routinariamente utilizzato per il monitoraggio dei parametri vitali, e rilevato dal devices i valori di CO che sono stati registrati su scheda dedicata. su sei dei 40 pazienti sono stati necessari interventi che portassero ad uno franco miglioramento della qualità del segnale, quali inserimento di bolla aerea nel sistema di trasduzione o aggiunta di un rubinetto tre vie per lo smorzamento del segnale.

Abbiamo dunque effettuato una misurazione di GC mediante ecografia transotoracica misurando l'area di efflusso del ventricolo sinistro in una finestra parasternale in asse lungo, come da linee guida della American Society of Echocardiography, ne abbiamo moltiplicato il valore per la frequenza cardiaca e per il valore dell'area sottesa sotto la curva velocità-tempo, ottenuta mediante doppler pulsato allo stesso livello del tratto di efflusso, ma in finestra acustica apicale 5 camere.

### 5.4 RISULTATI - CO PRAM vs CO TTE

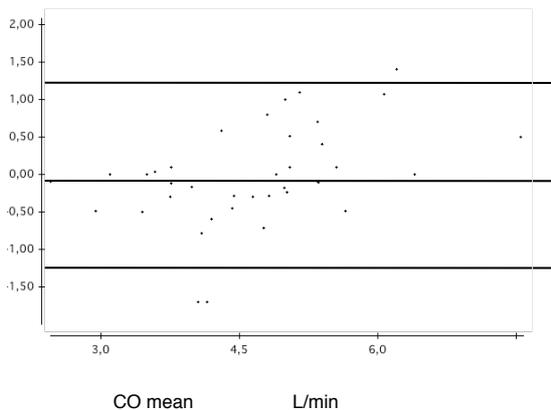
Dei 38 pazienti arruolati, 13 donne e 25 maschi, 28 avevano delle comorbidità all'ingresso (73%), 23 erano ipertesi (60,52%), 3 affetti da obesità patologica (7,9%), 3 diabetici (7,9%), 3 affetti da BPCO (7,9%). 3 pazienti su 38 avevano una diagnosi all'ingresso di scompenso cardiaco (7,9%), 5 pazienti su 38 presentavano un quadro in insufficienza renale acuta (13,15%). L'età media era di 60 anni. Le caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati sono riassunte nella Tabella V, insieme al Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) e al New Simplified Acute Physiology Score (SAPS2) calcolato durante le prime 24 ore di ammissione nel reparto di Terapia Intensiva.

Il valore medio di gittata cardiaca misurato con il sistema PRAM/Mostcare è stato di 4,67 L/min, il valore medio delle GC misurate con l'ecografia transtoracica invece era 4,64 L/min. Abbiamo poi elaborato statisticamente i dati utilizzando il sistema di Bland e Altman e abbiamo ottenuto tra le due metodiche una mean difference -0,03 L/min, una SD 0,66, e dei limits of agreement rispettivamente di + 1,28 e -1,35 L/min (Grafico 10)

**Tabella V** Dati demografici dei pazienti arruolati per il confronto tra CO misurato mediante PRAM e CO calcolato con TTE.

Paziente n°	età (anni)	Peso (Kg)	Altezza (cm)	FC (bpm)	SatO	SOFA	SAPSII
1	67	60	165	72	95	3	24
2	75	65	165	70	98	12	34
3	74	75	175	79	96	3	26
4	31	70	165	59	96,7	4	16
5	49	73	167	54	93,9	5	15
6	80	77	160	99	96	10	47
7	73	65	160	72	98	3	39
8	79	60	165	121	97,1	7	45
9	81	77	170	63	98,9	10	50
10	35	52	170	88	98,4	7	20
11	24	55	175	68	97,6	10	37
12	71	78	175	72	99	16	0
13	40	55	165	113	98,3	13	62
14	37	70	165	98	96,7	7	46
15	65	90	175	67	95,7	9	40
16	59	84	180	94	99,3	2	28
17	76	56	171	85	99	4	25
18	86	65	163	92	98,9	8	45
19	32	80	186	66	99	3	20
20	64	73	170	63	98,3	5	23
21	79	69	165	65	98,1	6	34
22	57	68	163	62	96,7	4	33
23	81	50	160	110	98,7	9	55
24	38	74	168	90	99	4	13
25	61	90	168	67	97	5	27
26	64	66	168	87	98,1	2	14
27	32	110	182	65	0	12	12
28	44	80	177	75	98	2	31
29	71	1001	175	76	98	4	66
30	81	56	160	49	99,1	4	40
31	54	41	150	99	98	8	40
32	74	77	160	74	97,6	5	42
33	82	100	185	64	98	6	61
34	37	94	174	74	92,6	3	6
35	18	65	176	106	98,3	11	40
36	42	75	180	91	98,1	3	29
37	79	83	177	60	97	9	40
38	73	70	165	90	97,2	6	42

**Grafico 10** Grafico a dispersione lineare secondo Bland e Altman, confronto tra CO-PRAM e CO-TTE



#### 6.5 MATERIALI E METODI - CO PRAM vs CO PiCCO<sub>2</sub>.

Sono stati arruolati 21 pazienti ricoverati in due terapie intensive polivalenti dell'Istituto di Anestesia dell'Azienda Ospedaliera di Padova (IstAR1 e IstAR2).

In questa sezione dello studio i criteri d'inclusione sono stati:

- La necessità di monitoraggio emodinamico continuo con sistema PiCCO<sub>2</sub> per instabilità emodinamica, .
- La somministrazione endovenosa in corso di Noradrenalina per il sostegno del circolo.

Criteri di esclusione:

- Condizioni cliniche che potessero inficiare il dato di termodiluizione transpolmonare quali gravi insufficienze valvolari, lesioni ai vasi polmonari, aritmie maggiori (non fibrillazione atriale).
- Curva del segnale arterioso non affidabile in base al test dell'onda quadra e non migliorabile con le apposite tecniche di smorzamento del segnale.

6 pazienti su 21 erano affetti da fibrillazione atriale (28,57%), non sono stati esclusi dallo studio e su di loro è stata eseguita un'analisi statistica dedicata.

Tutti i pazienti erano monitorizzati con il sistema PiCCO<sub>2</sub> (Pulse Contour Cardiac Output, Pulsion Medical System, Munich, Germany); quindi avevano in sede l'apposito catetere in arteria femorale (4F, 16 cm) ed un sensore di temperatura connesso al catetere venoso già presente in vena giugulare o succlavia. Tutti i pazienti hanno ricevuto monitoraggio *standard* (elettrocardiogramma, pulsossimetria, temperatura) e hanno mantenuto una posizione supina durante il periodo della registrazione dei dati.

Sui 21 pazienti è stata registrata in contemporanea la portata cardiaca (CO); le rilevazioni dei due dispositivi PRAM/ Mostcare e PiCCO<sub>2</sub> sono in seguito state appaiate battito-battito su file Excel.

Il valore di CO è stato rilevato un due momenti: prima e dopo la variazione di un dosaggio noto (0,05mcg/Kg/min) del farmaco vasopressore in corso (Noradrenalina in infusione continua), eseguito sulla base della scelta clinica del curante. Il valore di CO di entrambi gli strumenti è stato misurato come media di battiti in 10 secondi, in modo da poter includere anche i pazienti in fibrillazione atriale. Il dispositivo PiCCO<sub>2</sub> è stato connesso al singolo paziente tramite un accesso venoso giugulare, provvisto di sensore di temperatura, e un altro arterioso femorale predisposto sia a rilevare la temperatura dell'iniettato sia a trasmettere al monitor l'onda di pressione. La rilevazione della gittata tramite il monitor PiCCO<sub>2</sub> è sempre stata preceduta da una calibrazione esterna del sistema. La calibrazione è stata eseguita tramite l'iniezione di tre boli da 15 ml di fisiologica fredda alla temperatura di 0°, iniettati a livello della giunzione atrio cavale utilizzando un catetere venoso centrale posizionato attraverso la vena giugulare interna destra o sinistra. Il valore considerato accettabile è stato quello calcolato sulla media delle tre determinazioni. Il dispositivo PRAM/Mostcare è stato collegato mediante apposito cavo al *monitor* che normalmente conduce il segnale dell'onda di pressione ottenuto con l'incannulazione dell'arteria femorale o radiale. Prima di procedere alla stima della gittata è stato necessario provvedere all'azzeramento del sistema e poi valutarne la qualità dello smorzamento. In caso di *overdamping* si è provveduto a lavare la via di trasduzione del segnale con un flusso a pressione di alcuni ml di soluzione fisiologica; in caso di segnale persistentemente alterato si sono rimossi per quanto possibile eventuali *devices* interposti tra il trasduttore e il catetere arterioso quali rubinetti a tre vie o prolunghe non necessarie alla terapia per il paziente.

In caso di segnale *underdamped* si è inserito sterilmente un rubinetto a tre vie lungo la linea arteriosa e se ciò non fosse risultato efficace, si è chiusa una delle tre vie con un tappo con chiusura in gomma (normalmente utilizzato) e messo il sistema in contatto con esso, in modo che potesse smorzare il segnale.

In caso di pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA), è stata selezionata l'opzione di analisi "onda disturbata" per permettere al dispositivo di correggere l'errore dovuto alla patologia.

Una volta terminato il *set-up* si sono rilevati e registrati in continuo i valori di CO. Dopo aver ottenuto questa prima stima della gittata cardiaca, è stato variato il dosaggio delle ammine seguendo necessità clinica. Trascorso un tempo consono al riequilibrio del sistema emodinamico (30 minuti), è stata ripetuta la rilevazione della portata cardiaca tornando a ricalibrare sistema PiCCO<sub>2</sub> tramite metodica di termodiluizione come suggerito dalle linee guida.

I dati così ricavati sono stati estrapolati e memorizzati in un *database* Excel appaiando i valori di CO ottenuti.

Il metodo analitico utilizzato per valutare i parametri ottenuti è quello suggerito da Bland-Altman. La percentuale di errore è stata calcolata come il *ratio tra* due deviazioni standard del bias e del valore medio di CO ed è considerato accettabile secondo Critchley e Critchley se inferiore al 30%<sup>40</sup>.

La *trending ability* è stata stimata attraverso il calcolo e il confronto degli intervalli di confidenza dei valori rilevati in T1 e T2.

## 6.6 RISULTATI - CO PRAM vs CO PiCCO<sub>2</sub>.

Sono stati presi in esame 31 pazienti consecutivi, ricoverati tra maggio 2014 e dicembre 2014 nelle unità di terapia intensiva IstAR1 e IstAR2 dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

10 dei pazienti reclutati (32%) sono stati esclusi perché presentavano caratteristiche tali da inficiare l'accuratezza di almeno una delle due metodiche in esame. In particolare 4 pazienti presentavano insufficienze valvolari maggiori (12,9%) e 8 pazienti un segnale della curva arteriosa sovra o sotto smorzato non correggibile rendendo pertanto il valore di portata misurato col sistema PRAM non affidabile (25,8%).

Per ogni paziente sono stati rilevati i parametri emodinamici ed antropometrici; i risultati delle misurazioni e i valori di Noradrenalina infusi sono riassunti nella tabella VI.

In ogni paziente la riduzione del dosaggio della Noradrenalina in infusione continua si è evidenziato con un decremento della MAP tra T1 e T2, i valori di pressione registrati al T2 sono però tornati in pochi minuti a stabilizzarsi intorno agli stessi valori registrati al T1, come a testimoniare una tendenza del sistema cardiocircolatorio a riequilibrarsi.

Sul totale dei valori di CO stimati nei rispettivi intervalli temporali, sono stati calcolati, seguendo il metodo suggerito da Bland e Altman, la differenza media, la percentuale di errore e gli intervalli di confidenza. L'analisi statistica ha mostrato una mean difference di 0,13 L/min al T1 e di 0,1 L/min al T2, con dei limits of agreement rispettivamente compresi tra -1,41 e 1,69 L/min e tra -1,67 e 1,87 L/min (Grafici 12 e 13) testimoniando così una ridotta concordanza dei due sistemi dopo riduzione del dosaggio di noradrenalina. L'errore percentuale al T1 è risultato essere pari al 28,27%, al T2 era pari al 32%.

Abbiamo successivamente diviso l'intero gruppo dei pazienti in due sottopopolazioni: abbiamo elaborato i dati nel sottogruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale ottenendo una mean difference di 0,28 L/min a T1, con dei limits of agreement, rispettivamente, di -0,79 e +1,37 L/min e un errore percentuale del 22% (Grafico 14); al T2 la mean difference era di 0,55 L/min, i limits of agreement erano compresi tra -1,82 e 2,93 L/min e la percentuale d'errore era del 49% (Grafico 15).

Nella sottopopolazione di pazienti che non affetti da fibrillazione atriale abbiamo calcolato al T1 una mean difference di 0,14 L/min e dei limits of agreement compresi tra -1,47 e 1,76 L/min con un errore percentuale del 28 % (Grafico 16); al T2 una mean difference di 0,18, dei limits of agreement compresi tra -1,52 e +1,88, ed un errore percentuale del 30% (Grafico 17).

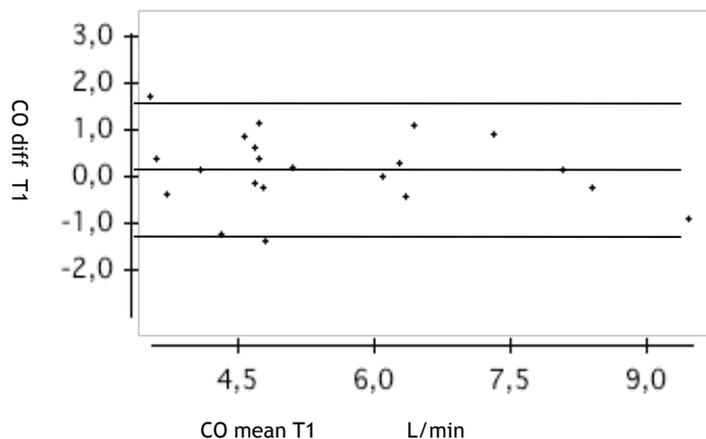
Per valutare la trending ability del PRAM sono stati calcolati i valori medi e gli intervalli di confidenza delle differenze dei valori di portata misurati rispettivamente dal PiCCO<sub>2</sub> e dal PRAM in T2-T1. Il valore medio della differenza T2-T1 della CO-PiCCO<sub>2</sub> è risultato 0.175 con intervallo di confidenza 0.885/-0.535. Il valore medio della differenza T2-T1 della CO-PRAM è risultato 0.278 con intervallo di confidenza 1.064/-0.507. È stata poi calcolata la media e l'intervallo

di confidenza per la differenza delle differenze T2-T1 PiCCO-PRAM. La media è risultata essere -0.103 con intervallo di confidenza 0.482/-0.688

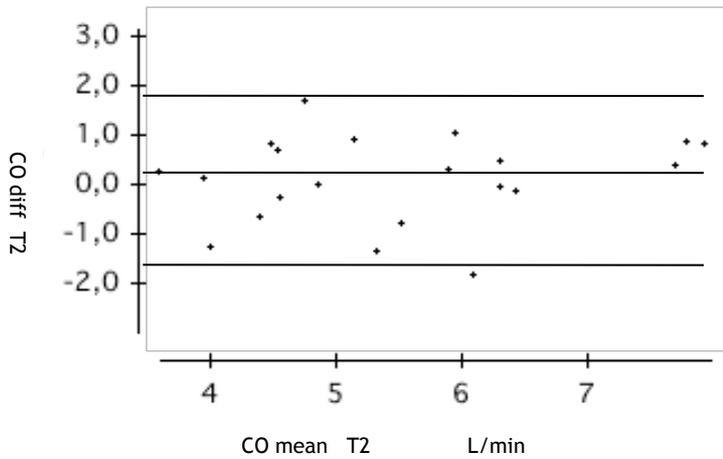
**Tabella VI** Sesso, età, dosaggio della Noradrenalina in infusione continua, prima e dopo la variazione della terapia, valori di gittata cardiaca misurati con le due metodiche nella popolazione in esame.

Sesso	Età	NORA 1	CO PICCO 1	CO PRAM 1	NORA 2	CO PICCO 2	CO PRAM 2
F	75	0,1	7,75	6,86	0,05	6,47	5,42
M	76	0,15	3,79	3,39	0,1	6,05	5,75
F	77	0,13	4,4	2,68	0,17	3,72	3,47
M	54	0,4	8,27	8,52	0,3	8,34	7,5
F	73	0,3	6,08	6,09	0,25	7,89	7,52
M	71	0,1	4,17	4,02	0,05	4,06	4,73
M	28	0,2	9,91	9,00	0,15	8,22	7,34
M	57	0,025	8,16	8	0	5,12	5,92
F	77	0,1	4,11	5,48	0	4,66	6
F	85	0,15	4,66	4,89	0,1	3,37	4,64
M	77	0,03	3,53	3,92	0	4,01	3,9
F	39	0,16	4,99	4,39	0,1	5,6	3,9
M	72	0,15	6,43	6,14	1	6,53	6,06
F	66	0,18	4,92	4,52	0,15	4,85	4,87
M	74	0,1	5,2	5,00	0,05	5,71	5,00
M	72	0,05	6,13	6,58	0,03	6,3	6,33
F	68	0,2	3,69	4,92	0,15	4,41	4,68
M	52	0,15	5,02	4,14	0,1	4,89	4,06
F	53	0,1	5,29	4,16	0,05	5,19	7
M	65	0,15	4,6	4,76	0,1	5,6	4,68
M	50	0,15	6,97	5,89	0,1	6,36	6,48

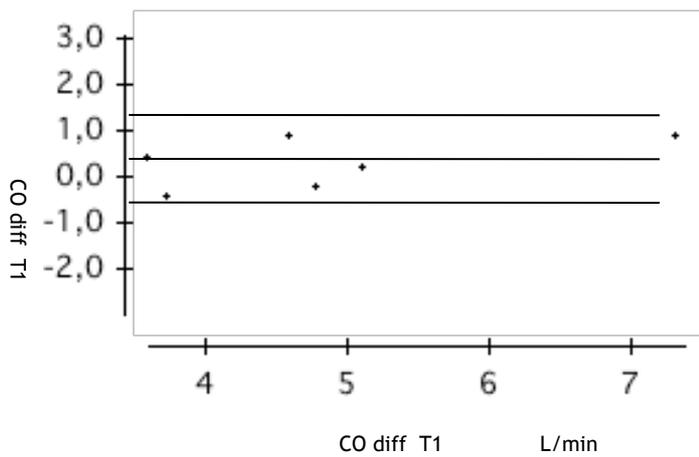
**Grafico 12** Grafico di dispersione lineare secondo Bland e Altman al T1, in ascissa la differenza dei valori di CO (L/min) tra le due metodiche, in ordinata la media sul totale dei pazienti.



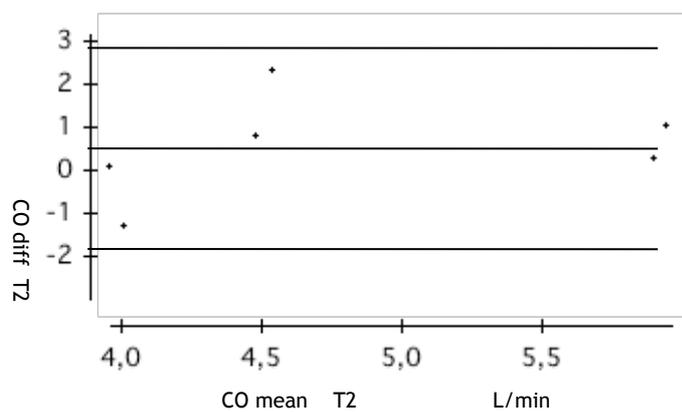
**Grafico 13** Grafico di dispersione lineare secondo Bland e Altman al T2, in ascissa la differenza dei valori di CO (L/min) tra le due metodiche, in ordinata la media sul totale dei pazienti.



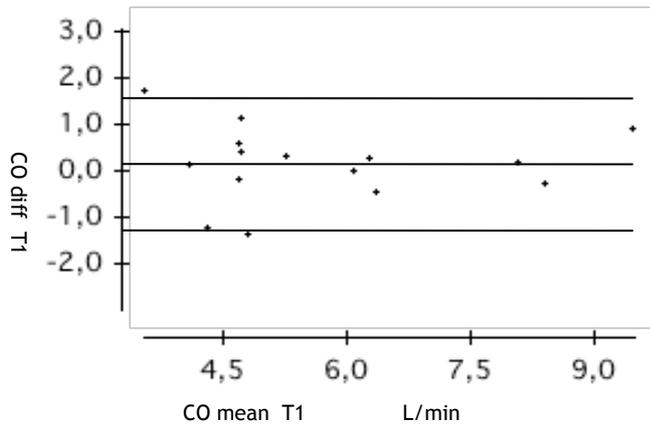
**Grafico 14** Grafico di dispersione lineare secondo Bland-Altman al T1 nel sottogruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale; in ordinata le differenze medie, in ascissa la media dei valori di CO (L/min)



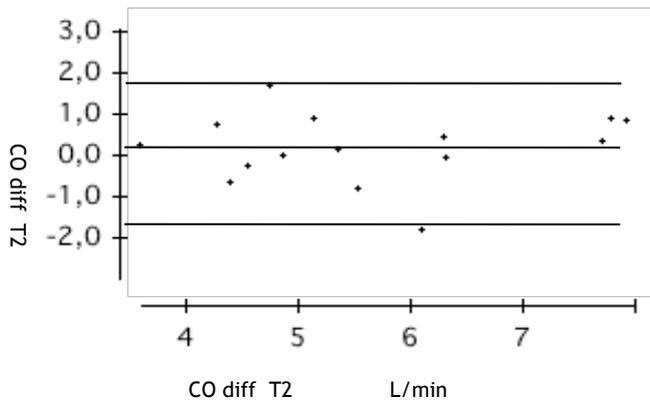
**Grafico 15** Grafico di dispersione lineare secondo Bland-Altman al T2 nel sottogruppo di pazienti affetti da fibrillazione atriale.



**Grafico 16** Grafico di dispersione lineare secondo Bland-Altman al T1 nel sottogruppo di pazienti non affetti da fibrillazione atriale.



**Grafico 17** Grafico di dispersione lineare secondo Bland-Altman al T2 nei pazienti non affetti da fibrillazione atriale.



## 7. DISCUSSIONE

### 7.1 FASE I - NEXFIN

Il sistema Nexfin ha introdotto una modalità innovativa di monitoraggio pressorio in terapia intensiva; con la tecnologia *finger-cuff* abbiamo avuto la possibilità di misurare in continuo la pressione sistemica senza dover incannulare un vaso arterioso. Studi recenti hanno tentato di validarne l'affidabilità confrontandone i valori di pressione rilevati con quelli misurati sia per via auscultatoria indiretta e dunque intermittente, che per via intra-arteriosa diretta e dunque continua; sono lavori su diversi sottogruppi di pazienti (pediatrici, ginecologici...) ed in diversi contesti clinici, anche se prevalentemente si tratta di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, relativamente stabili o addirittura su volontari sani<sup>44-49</sup>.

I risultati ottenuti dai vari studi sono molto variabili e spesso in disaccordo tra loro. In particolare i lavori eseguiti su volontari sani o pazienti gravide normotese hanno mostrato una buona affidabilità dei valori pressori misurati dal sistema Nexfin con una differenza media rispetto al metodo di riferimento di circa 5 mmHg e con dei limits of agreement compresi in un range di circa  $\pm 10$  mmHg<sup>48</sup>. Anche lo studio di Martina e collaboratori, in cui il sistema Nexfin è stato testato su pazienti in corso di anestesia generale, sottoposti a interventi di tipo cardiocirurgico e sostenuti emodinamicamente, ha evidenziato una discreta concordanza con il metodo di riferimento<sup>47</sup>.

Altri studi hanno mostrato invece risultati non confortanti. In particolare lo studio di Stover arruolava 10 pazienti di terapia intensiva sostenuti da Noradrenalina in infusione continua calcolando una mean difference accettabile, ma con dei limits of agreement di circa  $\pm 15$  mmHg<sup>46</sup>.

Fisher in particolare, con il suo lavoro su 50 pazienti ricoverati in una terapia intensiva post-operatoria, ha misurato con il sistema Nexfin quattro valori di pressione arteriosa per ogni paziente, senza considerare quindi l'intera rilevazione in continuo, e li ha confrontati con i valori registrati dal catetere intra-arterioso in quello stesso momento, calcolando una mean difference di 5,7 mmHg e dei limits of agreement compresi tra +34 e -22,6 mmHg per la pressione sistolica e tra +4,7 e -22,6 mmHg per la diastolica. Alla luce di questi numeri ha concluso che la metodica poteva essere così considerata sicura, economica e riproducibile<sup>49</sup>.

I nostri risultati sono in linea con quelli presenti in letteratura, tuttavia a nostro avviso limiti di concordanza maggiori di 15 mmHg risultano troppo ampi per poter definire questa nuova tecnologia affidabile nei pazienti critici.

La nostra popolazione di studio comprende infatti individui instabili che necessitano di una accurata misura della pressione arteriosa perché su tali valori di pressione si basano sostanziali terapie che non sono prive di rischi e devono per questo essere messe in atto solo in caso di effettivo bisogno. Inoltre i nostri pazienti necessitano il più delle volte di un adeguato mantenimento dell'assetto emodinamico al fine di scongiurare la comparsa di ulteriori insufficienze d'organo (vedi emorragie cerebrali o dissezioni aortiche in caso di ipertensione, vasospasmo cerebrale in caso di emorragie cerebrali, insufficienza renale da ipoperfusione...).

Lo scopo del nostro studio dunque è stato quello di testare il sistema Nexfin su un campione eterogeneo di soggetti, ricoverati in terapie intensive polivalenti, affetti da una serie di patologie tra loro differenti e che avessero un background anamnestico variabile.

Per ognuno dei nostri 40 pazienti abbiamo effettuato delle registrazioni in continuo di 30 minuti, contemporaneamente con il metodo Nexfin e con il metodo più invasivo di riferimento. Abbiamo confrontato un totale di 77316 valori di pressione arteriosa letti in continuo.

I risultati ottenuti analizzando i dati secondo il metodo di Bland e Altman hanno evidenziato una mean difference di -4,89 mmHg per la sistolica e di +6,07 mmHg per la diastolica.

I limits of agreement erano rispettivamente compresi per la pressione sistolica tra -27,81 e + 18,11 mmHg e per la diastolica tra -11,45 e + 23,6 mmHg.

La percentuale d'errore calcolata era del 18% per i valori di pressione arteriosa sistolica e del 26% per quelli i valori di pressione diastolica a testimoniare un sufficiente livello di concordanza.

Come nella maggior parte degli studi sopracitati dunque la mean difference risulta accettabile, mentre gli intervalli di confidenza risultano dal nostro punto di vista discutibili. In particolare, la loro eccessiva ampiezza potrebbe rendere l'utilizzo del Nexfin non particolarmente adeguato per un reparto di terapia intensiva, perché potrebbero essere motivo di terapie non appropriate o non necessarie.

Riteniamo comunque che sia ragionevolmente sicuro utilizzare questo dispositivo in reparti caratterizzati da una minor intensità e criticità, dove i pazienti possono essere monitorizzati anche con metodiche meno accurate, per lo meno nelle loro fasi non complicate.

Una possibile applicazione potrebbe essere vista nell'ambito chirurgico, in corso di chirurgia non maggiore; sempre coscienti però che, in caso di peggioramento dell'assetto emodinamico o complicanze di altro tipo, sarebbe da considerare più prudente passare ad un monitoraggio invasivo.

Per l'elaborazione dei nostri dati abbiamo anche provato ad escludere dal totale dei pazienti studiati i 5 in terapia con Noradrenalina in infusione continua, ma nell'analisi dei sottogruppi effettuata i risultati non si sono modificati. Abbiamo invece riscontrato una differenza, seppur minima, in termini di limits of agreement suddividendo i pazienti in due gruppi in base ai valori di pressione arteriosa sistolica (SBP):  $SBP < 105$  mmHg e  $SBP > 105$  mmHg.

Nel gruppo di pazienti con pressione sistolica minore il range di valori in cui erano compresi i limits of agreement è risultato più stretto. Troppo esegui i campioni però per poter affermare con ragionevole certezza che questa differenza sia significativa.

Abbiamo per giunta notato una tendenza del sistema Nexfin a sottostimare i valori di pressione diastolica e a sovrastimare i valori di pressione sistolica, confermando quanto già evidenziato anche da Fisher e Martina nei loro lavori.

Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che l'algoritmo Nexfin ricostruisce dalla pressione digitale quella brachiale, mentre il catetere intra-arterioso per il monitoraggio della pressione invasiva nei nostri pazienti era inserito più distalmente in una arteria radiale, cosicché i valori di pressione erano influenzati da un'amplificazione della pressione differenziale.

Interessante sarebbe stato prender nota della reale posizione del catetere intra-arterioso a livello dell'arteria radiale in termini di distanza in cm dall'arco aortico.

In quest'ottica il vantaggio del sistema Nexfin potrebbe essere quello di ricostruire curve di pressione brachiale meglio assimilabili a quelle arteriose centrali, rispetto a quelle registrate in regioni più distali, ossia in arteria radiale.

La decisione di posizionare il sensore Nexfin dallo stesso lato del catetere intra-arterioso già in sede ha permesso da un lato di eliminare possibili differenze esistenti tra i due arti, ma dall'altro potrebbe aver provocato una alterazione dell'ampiezza del segnale percepito a livello digitale a causa della presenza della cannula in arteria radiale.

Fondamentale, per evitare eventuali bias dovuti ad artefatti di trasduzione del segnale del catetere intra-vascolare ed al fenomeno della risonanza, è stato controllare attentamente e continuamente la qualità del segnale pressorio. L'ispezione accurata poi dei dati raccolti ci ha consentito di individuare alcuni accidentali errori di registrazione dovuti più spesso ad artefatti da movimento del polso del paziente.

Per ottenere 30 minuti di registrazioni il più puliti possibile da artefatti abbiamo dovuto interagire ripetutamente con il sistema Nexfin/paziente, scaldando il dito su cui avevamo applicato la cuffia, talvolta spostando la cuffia su un altro dito e riavviando il sistema di registrazione.

Non possiamo inoltre negare che ampi periodi di registrazione erano inficiati da artefatti di movimento, e durante queste fasi anche il catetere intra-arterioso rilevava dei valori pressori completamente inaffidabili fino a corretto riposizionamento del polso del paziente; tutti quei valori chiaramente fuori misura sono stati eliminati in modo da permettere un confronto dei dati in fasi di stabilità del segnale.

L'operazione, profondamente impegnativa, è comunque risultata operatore dipendente e non sicuramente priva di errori. La possibilità che i primi battiti di un segnale, considerato successivamente palesemente distorto, possano influenzare i risultati dello studio, costituisce un limite intrinseco al nostro lavoro.

Altro fattore confondete è sicuramente rappresentato dalla eterogeneità del campione in termini di fattori anamnestici, condizioni emodinamiche e terapia farmacologica in corso che, se da un lato era un criterio desiderato per testare la validità del dispositivo, ha sicuramente portato ad una notevole varietà nelle rilevazioni.

La decisione di non valutare i dati riguardanti le pressioni medie (MAP) è stata dettata dalla scelta di utilizzare soltanto dati misurati direttamente e non parametri calcolati, come nel caso del dispositivo Nexfin, tramite algoritmi non noti.

Abbiamo inoltre voluto confrontare dati di pressione sistolica e diastolica anche nell'ottica di una effettiva riproducibilità nell'ambito della pratica clinica dove molte delle terapie applicate si basano prima su tali valori che su quelli della MAP.

Riguardo ai limiti della metodica abbiamo potuto osservare che a volte l'impossibilità di rilevamento del pletismogramma applicato al dito poteva essere dovuta alla combinazione di uno stato di patologia vascolare sottostante, a fattori ambientali quali le basse temperature e alle terapie vasoattive in atto come già confermato in in altri articoli scientifici<sup>50-52</sup>.

Tuttavia dalla letteratura emerge che l'induzione di una temperatura bassa, come in open cardiocirurgia, mentre è già in corso la misura della pressione via *finger-cuff*, pur causando talvolta una diminuzione sostanziale del segnale del pletismogramma, permette comunque di effettuare la misurazione<sup>52</sup>.

Il criterio principale per considerare il sistema stabile ed affidabile, così come consigliato dagli stessi produttori, rimane dunque quello di ottenere un periodo libero da autoregolazione (Physiocal) per più di 30 battiti.

Alla luce di queste osservazioni ci è sembrato inopportuno andare avanti nell'arruolamento dei pazienti per la validazione del valore di gittata cardiaca calcolato dal Nexfin sulla base della forma d'onda di pressione arteriosa, che avevamo considerato non affidabile per periodi troppo lunghi di registrazione.

Abbiamo dunque interrotto lo studio dopo i primi 9 pazienti considerati; abbiamo comunque effettuato una analisi statistica sull'esiguo e per questo non significativo campione, riscontrando una mean difference di 0,5 L/min e dei limits of agreement compresi tra +2,24 e -3,38 L/min, con una percentuale di errore >50% rispetto alla metodica di riferimento utilizzata, ossia l'ecocardiografia transtoracica.

## 7.2 FASE II: SISTEMA PRAM

Nel 2002 è stato introdotto sul mercato il sistema Mostcare (PRAM, Pressure Recording Analytical Method, Vytech Health, Padova, Italia), un dispositivo per il monitoraggio emodinamico poco invasivo che necessita solamente di un accesso arterioso periferico. Si presenta come uno strumento flessibile, che non richiede nessuna calibrazione per stimare la gittata cardiaca se correttamente collegato al letto arterioso del paziente.

Questa metodica permette di leggere battito per battito valori relativi alla portata cardiaca, senza confrontarsi con un database di dati antropometrici relativi alla popolazione generale.

Tuttavia sono pochi e non ancora sufficienti alla validazione del sistema gli studi che mettono a confronto i valori di gittata cardiaca misurati dal sistema PRAM con quelli rilevati dalle altre metodiche il cui uso è ormai consolidato nella pratica clinica (PAC, sistema PiCCO, ecocardiografia), soprattutto nei pazienti emodinamicamente instabili.

Alcuni studi hanno confrontato i valori di portata cardiaca rilevati dal PRAM con quelli misurati mediante termodiluizione transpolmonare ed ecocardiografia doppler, trovando un buon accordo tra le metodiche sia in pazienti pediatriche che in un gruppo di 22 pazienti adulti cardiopatici ed emodinamicamente stabili<sup>53,54</sup>.

Lo studio di Franchi et al. del 2013, effettuato confrontando 160 valori di gittata cardiaca relativi a 49 pazienti politraumatizzati e ricoverati in terapia intensiva, ha evidenziato un soddisfacente grado di concordanza tra la metodica PRAM e l'ecocardiografia transtoracica<sup>10</sup>.

Ulteriori studi, condotti su pazienti cardiocirurgici prima e dopo intervento di bypass coronarico e in pazienti con supporto ventricolare meccanico, ne hanno riportato allo stesso modo una buona affidabilità confrontandolo con il metodo della termodiluizione transpolmonare<sup>55</sup>

Nel lavoro di Paarmann et al.<sup>56</sup> invece, il dispositivo è stato testato su 23 pazienti, precedentemente sottoposti ad intervento cardiocirurgico, per un totale di 46 rilevazioni. Dal confronto effettuato con il metodo di Bland e Altman è stata calcolata una differenza media di 0,0 L/min ma con dei limits of agreement troppo ampi per essere ritenuti accettabili: rispettivamente di 4,53 L/min e -4,54 L/min; si osservava una maggiore discordanza tra i due metodi soprattutto per i valori di CO > 5,1 L/min; per cui si concludeva che il sistema PRAM non può ancora essere considerato affidabile nel monitoraggio post-operatorio della portata cardiaca nel paziente cardiocirurgico.

Vista la letteratura discordante, con questo lavoro abbiamo voluto affrontare la validazione della strumentazione PRAM con un approccio metodologico: l'abbiamo dunque testato dapprima su un simulatore fisiopatologico incredibilmente sofisticato (HPS, METI®), poi lo abbiamo messo alla prova su 40 pazienti ricoverati in terapia intensiva, ma stabili dal punto di vista emodinamico, e a alla fine l'abbiamo testato su pazienti critici, instabili emodinamicamente e sostenuti da Noradrenalina in infusione continua.

Abbiamo così provato a validarlo sia in una fase statica di malattia che in fase dinamica, ossia in corso di variazione della terapia aminica.

### 7.2.1 PRAM vs HPS/METI.

Ormai nota è l'utilità dei simulatori per l'apprendimento in ambito medico, sia relativo alle manovre invasive attuate sui pazienti, sia riguardo alla facilitazione di percorsi diagnostici e terapeutici di casi clinici complicati<sup>57</sup>.

E' a disposizione dell'Istituto di Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliera di Padova un manichino simulatore sofisticatissimo, che riproduce il paziente in scala 1:1 ed è in grado di simulare le più disparate condizioni cliniche e di reagire in modo opportuno alle manovre terapeutiche effettuate e ai farmaci somministrati.

In relazione alla condizione clinica impostata riproduce segnali di saturazione, frequenza cardiaca, ECG e pressione arteriosa in continuo che vengono rilevati da un comune monitor per pazienti reali.

Si caratterizza per un software gestionale capace di riprodurre fedelmente numerose situazioni emodinamiche.

Si è deciso dunque di confrontare il sistema PRAM con questo simulatore perché in grado di fornire valori noti di portata cardiaca. Collegando il sistema PRAM mediante cavo al monitor, abbiamo confrontato valori di CO per un totale di 150 coppie di rilevazioni.

Abbiamo ideato sei scenari clinici molto particolari, per poter testare il device in condizioni emodinamiche estreme.

I dati raccolti nelle 6 simulazioni effettuate mostrano una buona correlazione ( $R^2 = 0.88$ ), l'analisi condotta con il metodo Bland-Altman, ha evidenziato una soddisfacente concordanza tra le 2 metodiche.

Abbiamo calcolato una differenza media di  $-0.3$  L/min (DS 0.6) e dei limits of agreement compresi tra  $+0.9$  L/min e  $-1.5$ L/min e una percentuale di errore del 23%. Interessante è stato notare la grande concordanza tra PRAM e HPS a confermare che le possibili deviazioni in vivo del valore di gittata cardiaca misurato dal PRAM sono con grande probabilità la conferma della presenza di fenomeni di perturbazione del segnale dovuti ai già noti problemi di overdamping e underdamping.

Sul simulatore infatti erano esclusi a priori tutti quei problemi di artefatti dovuti al movimento del paziente o quelli dovuti ad una traduzione scorretta del segnale per presenza di coaguli o fibrina nel circuito. L'onda rilevata dal PRAM direttamente dal monitor era per così dire pulita.

Il risultato dell'analisi della forma dell'onda non era inficiato da tutta quella serie di fenomeni perturbanti che si presentano quotidianamente nella pratica clinica.

### 7.2.2 PRAM vs ECHO.

Passando poi alla fase di studio “in vivo” abbiamo confrontato i valori di CO misurati con il sistema Nexfin con quelli calcolati mediante ecocardiografia transtoracica; abbiamo scelto una popolazione relativamente stabile di pazienti ricoverati in terapia intensiva, che non avesse durante le misurazioni variazioni di pressione superiori al 10%.

Le misure ecocardiografiche sono state effettuate in un tempo compreso tra 5 e 10 minuti, contemporaneamente è stato estrapolato il valore medio di gittata cardiaca letto dal PRAM in continuo durante quel periodo.

Limite dello studio rimane quello di aver confrontato un dato puntuale con un dato che presuppone invece una lettura in continuo.

L'utilizzo dell'ecocardiografia come metodo di riferimento è ormai confermato in letteratura<sup>12-15</sup>, rimane comunque da sottolineare che è una metodica che può essere limitata da condizioni anatomiche intrinseche al paziente esaminato; la qualità dell'immagine ecocardiografica è fondamentale per ottenere delle misure attendibili al fine di calcolare la gittata cardiaca; in alcuni casi abbiamo dovuto escludere dei pazienti dallo studio perché presentavano anomalie anatomiche o erano stati sottoposti recentemente a chirurgia in regione toracica e per questo non era possibile ottenere una buona finestra acustica.

Poiché l'ecografia resta un esame operatore dipendente, abbiamo utilizzato sempre lo stesso operatore per le determinazioni relative a questo studio.

I risultati ottenuti dal nostro lavoro confermano gli ultimi studi pubblicati in letteratura a riguardo<sup>10, 58</sup>. Il valore di CO rilevato dal sistema PRAM sembra essere sufficientemente preciso ed affidabile. Meno certezze ci sono sulla sua affidabilità nei pazienti affetti da fibrillazione atriale perché teoricamente i battiti cardiaci, caotici e irregolari, renderebbero il sistema di rilevazione instabile<sup>58-61</sup>.

Dall'analisi dei nostri dati è emerso infatti che tra le due metodiche esiste un buon livello di concordanza; per un valore medio di 4,67 L/min di portata registrato abbiamo ottenuto una mean difference di -0,03 L/min e dei limits of agreement compresi tra +1,28 e -1,35 L/min.

La percentuale di errore era del 28%, dunque soddisfacente.

Uno dei punti di forza di questa prima parte del lavoro è l'aver scelto una popolazione varia di pazienti ricoverati in una terapia intensiva polivalente e dunque affetti da patologie diverse e con anamnesi molto differenti tra loro; così, pur avendo selezionato una popolazione di individui non emodinamicamente instabili, rispetto agli studi presenti in letteratura sull'argomento, abbiamo ottenuto un campione di studio eterogeneo.

### 7.2.3 PRAM vs PiCCO<sub>2</sub>

Alla luce dei risultati ottenuti su pazienti stabili abbiamo deciso di testare l'algoritmo PRAM anche su pazienti emodinamicamente instabili e con il circolo sostenuto da Noradrenalina in infusione continua, senza escludere questa volta i pazienti affetti da fibrillazione atriale.

Per il confronto abbiamo utilizzato il CO misurato mediante termodiluizione transpolmonare con il sistema PiCCO.

Per quanto riguarda l'affidabilità del PRAM su pazienti instabili, i primi studi sono stati effettuati su animali; in particolare con uno studio pubblicato nel 2009, Romagnoli e il suo gruppo hanno indotto una instabilità emodinamica mediante infusione di Dobutamina in un gruppo di 8 suini<sup>59</sup>. In questo lavoro i valori di gittata cardiaca stati stimati sia con il metodo della termodiluizione tramite catetere in arteria polmonare che attraverso ecocardiografia trans-esofagea.

I risultati portavano a confermare la validità dei valori di CO letti dal PRAM con una percentuale di errore del 22.8%.

Bisogna osservare però che la Dobutamina è un farmaco inotropo positivo e non va ad agire a livello delle arterie periferiche come invece fa la Noradrenalina andando a causare variazioni dell'impedenza del sistema.

E' importante inoltre rilevare come questi autori dichiarino di aver selezionato onde pressorie di polso adeguate al corretto funzionamento del dispositivo PRAM/Mostcare, i fenomeni di *overdamping* e *underdamping* vengono inseriti come specifico criterio di esclusione dallo studio.

Nel 2010 Alberto Zangrillo e collaboratori hanno eseguito il primo studio di validazione del sistema PRAM testandolo su 32 pazienti in condizioni di instabilità emodinamica<sup>60</sup>, sostenuti con inotropi quali Dobutamina e/o Noradrenalina; venti di questi presentavano un intra *aortic balloon pump* (IABP). L'analisi statistica, effettuata secondo il metodo Bland-Altman, ha dimostrato un sufficiente accordo tra i dati ottenuti tramite termodiluizione e quelli ottenuti tramite PRAM. Erano comunque stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da fibrillazione atriale e non erano stati arruolati pazienti che secondo gli esaminatori presentavano delle curve di onda pressoria alterate, a causa del fenomeno di sovra o sotto-smorzamento.

Nel 2014 invece il gruppo inglese di Gopal ha pubblicato un lavoro su pazienti in *shock* settico<sup>61</sup> monitorati tramite PAC e senza criteri di esclusione, proprio per cercare di rappresentare il più realisticamente possibile la popolazione di pazienti critici. L'analisi secondo Bland-Altman ha dimostrato un bias di 0.31 L/min e una percentuale di errore del 62.54%. Si concludeva dunque che il sistema PRAM/Mostcare mostrava un tasso errore troppo elevato per essere considerato affidabile.

Risultati così diversi dalla maggior parte della letteratura sono probabilmente giustificati dalla variabilità della popolazione in studio. Nel lavoro in questione inoltre le rilevazioni erano state effettuate solo quando ritenute clinicamente necessarie; questo implicava che le rilevazioni corrispondano a dei momenti di instabilità emodinamica per cui il clinico metteva contemporaneamente in atto una serie di strategie terapeutiche quali riempimenti volemici o variazione del dosaggio amminico.

Si può comunque riconoscere come l'approccio anglosassone sembri effettivamente adatto a testare la validità del

sistema PRAM, in quanto basato su quella che dovrebbe essere l'applicazione del dispositivo nella pratica clinica ed è per questo che in quest'ultima parte del lavoro abbiamo voluto utilizzare dei criteri simili.

Limite dello studio di Gopal resta quello di non fare nessun riferimento alla qualità del segnale pressorio e di non dichiarare eventuali artefatti del sistema, né come sia stata affrontata tale problematica<sup>62</sup>.

*Overdamping* e *underdamping* invece sono fattori presenti molto di frequente nel comune monitoraggio intra-arterioso; vengono talvolta trascurati nella pratica clinica perché sui comuni monitor con campionamento a 100Hz sono più difficili da rilevare; inficiano tuttavia gravemente le rilevazioni del sistema di trasduzione e ancor più si ripercuotono sulle misurazioni effettuate dal sistema PRAM, per cui non è possibile prescindere dalla loro esistenza per un corretto utilizzo del dispositivo in studio.

In uno lavoro recentissimo di Romagnoli e coll. eseguito sulle forme d'onda di pressione arteriosa di 300 pazienti, ben il 30,7% manifestavano fenomeni di risonanza del segnale/underdamping, con una conseguente alterata lettura del valore pressorio<sup>18</sup>.

Evidente è come il verificarsi di queste condizioni possa condurre il clinico ad attuare erroneamente terapie inappropriate quali infusioni di liquidi, supporto inotropo/vasoattivo o somministrazione di antipertensivi.

Durante il reclutamento della popolazione di studio per il nostro lavoro abbiamo riscontrato diversi problemi di lettura dell'onda arteriosa. Quasi il 26% dei pazienti da noi arruolati è stato escluso perché il segnale arterioso non aveva superato il test di qualità e non è migliorato neanche dopo una adeguata manutenzione del sistema.

La percentuale è alta e a nostro avviso è un dato importante poiché una metodica come il sistema PRAM, che campiona l'onda arteriosa a 1000 Hz, necessita di un segnale di buona qualità. Un segnale sotto-smorzato a causa di fenomeni di risonanza, disegna una curva di forma acuminata e di conseguenza l'area al numeratore dell'equazione cambia, inficiando il calcolo.

La cattiva qualità del segnale potrebbe anche essere dovuta al fatto che i nostri pazienti erano trattati con Noradrenalina che, aumentando la rigidità arteriosa, aumentava il rischio di risonanza del sistema.

L'insufficiente qualità del segnale arterioso a nostro avviso risulta dunque un limite importante della metodica, che inficia meno gli altri sistemi di rilevazione che si basano sul calcolo dell'area sotto la curva perché il campionamento del segnale negli altri casi è a soli 100 Hz.

Una volta ottimizzato il segnale pressorio abbiamo cercato di valutare la capacità dell'algoritmo PRAM di seguire la variazione della portata cardiaca in seguito a perturbazioni dell'equilibrio del sistema cardiovascolare indotte dalla variazione di dosaggio di Noradrenalina. Tale variazione decrementale di 0,05 mcg/Kg/min ha comportato una alterazione del postcarico, andando ad indurre un abbassamento del tono vasale e di conseguenza dell'elastanza arteriosa.

Il risultato della comparazione del CO tra la metodica di riferimento e il sistema PRAM a T1, cioè prima di variare il dosaggio di Noradrenalina, si è dimostrato accettabile e in linea con i risultati ottenuti su pazienti stabili.

La *mean difference* è risultata pari a 0,13 L/min.; l'intervallo di confidenza era compreso tra 1,69 L/min e -1,41 L/min, con un errore percentuale pari al 28,27%.

Nel confronto della gittata cardiaca misurata con diversi *devices* è accettato un errore percentuale pari al 30% per definire un sistema preciso e accurato<sup>40</sup>; tuttavia nel nostro studio la numerosità ridotta del campione di 21 individui, rende significativo il peso di ogni singolo punto paziente e la variazione di una singola misurazione potrebbe migliorare la percentuale di errore registrato.

Alla riduzione del dosaggio della Noradrenalina di 0,05 mcg/Kg/min il sistema cardiovascolare ha effettivamente subito una variazione come ci si potrebbe aspettare.

Le MAP a T2 differiscono dalle MAP a T1 anche se in alcuni pazienti la variazione è stata modesta, sia perché il decremento della Noradrenalina è stato eseguito per necessità clinica in pazienti che si considerava fossero in grado di compensare autonomamente la variazione con un incremento del tono vasale mediato da catecolamine endogene, sia perché il clinico poteva intervenire per migliorare la stabilità del sistema con infusione aggiuntiva di liquidi. In un'ottica più ampia dunque la seconda misurazione è stata effettuata non esclusivamente dopo la variazione del dosaggio di Noradrenalina, ma dopo una più generica alterazione dell'equilibrio emodinamico.

Il fatto che il clinico abbia potuto comunque effettuare un carico volemico o alterare il dosaggio di altri farmaci, limita le nostre conclusioni relative al solo uso della Noradrenalina.

Il confronto tra le due metodiche al T2 non è risultato soddisfacente quanto al T1, con un errore percentuale pari al 32%, una *mean difference* di 0,1 L/min e dei *limits of agreement* compresi tra -1,67 e 1,87 L/min. La spiegazione non è chiara e probabilmente non è legata ad un unico fattore.

In generale abbiamo osservato che il sistema PRAM registrava CO medi più alti rispetto al sistema PiCCO.

Una interpretazione potrebbe essere legata al fatto che il tono vasomotore non dipende solo dalle resistenze del sistema, ma anche dalla compliance arteriosa e, nel paziente settico, con vasodilatazione marcata, in risposta al carico volemico il CO può variare senza una consensuale variazione della MAP. In quest'ottica un sistema che calcola l'impedenza basandosi su un rapporto di pressioni potrebbe non risultare accurato in caso di *compliance* aumentata.

Un'altra spiegazione potrebbe essere che il sistema PRAM necessita di più tempo per equilibrarsi al nuovo assetto emodinamico.

Noi abbiamo arbitrariamente deciso di effettuare la seconda misurazione (T2) dopo 30 min dalla variazione del dosaggio della Noradrenalina, considerando che potesse essere un tempo ragionevole sia per il riequilibrarsi del sistema cardiocircolatorio che per il riequilibrarsi dei sistemi di monitoraggio, ma se così non fosse sarebbe da interpretare come una grave mancanza del sistema in quanto il paziente critico richiede una rapida verifica dell'effetto della terapia intrapresa, in modo da poterla adattare in tempo reale alle variazioni di assetto del sistema cardiovascolare.

I nostri risultati nel complesso non sono completamente in contrapposizione con quanto emerso dallo studio di Franchi e coll. perché al T1 le nostre misurazioni sono come per lo loro, a favore dell'algoritmo PRAM; più difficile risulta

spiegarsi perché nel nostro studio, perturbando il sistema con la riduzione del dosaggio di Noradrenalina già in corso, le due metodiche risultino meno concordi.

Tuttavia il campione preso in esame dal gruppo di Franchi rappresenta il frutto di un'accurata selezione. Sono state infatti escluse aritmie, stenosi o insufficienze aortiche e le insufficienze tricuspoidali; inoltre le misurazioni sono state ottenute durante condizioni di relativa stabilità emodinamica come riconosciuto dallo stesso Franchi, ovvero dopo cinque minuti di MAP (pressione arteriosa media) in *steady-state* e le variazioni di Noradrenalina sono state fatte intenzionalmente al fine di raggiungere una pressione media stabilita di 10 mmHg inferiore rispetto allo stato basale.

Nel nostro studio invece le rilevazioni sono state fatte in caso di necessità clinica di ridurre l'infusione di ammine e non appositamente per la realizzazione del lavoro, ad indicare forse una diversa popolazione di malati che nel nostro caso potevano essere meno stabili rispetto a quelli del gruppo di Franchi.

Effettivamente il SAPS2 medio nei nostri pazienti era 43, con una mortalità del 30% contro un SAPS2 medio di 32 ed una mortalità del 12% nell'altro gruppo.

E' possibile che in pazienti più gravi e più instabili il sistema PRAM faticò a misurare una CO adeguata senza una calibrazione esterna. Resta da sottolineare che per avere la conferma di quanto finora verificato sarà necessario ampliare il campione di pazienti studiati.

I pazienti con fibrillazione atriale rappresentano una categoria a parte nell'analisi dei sistemi di monitoraggio emodinamico che si basano sull'analisi della forma d'onda di pressione arteriosa. Pochi studi sono stati effettuati sui pazienti in tale condizione clinica e l'affidabilità dei sistemi presi in esame non sembra essere confermata.

Nel 2011 Maj e Zangrillo hanno eseguito uno studio per determinare l'accuratezza delle rilevazioni di CO in 42 pazienti con fibrillazione atriale, emodinamicamente instabili, tornando a confrontare PRAM e termodiluizione con PAC<sup>38</sup>. Tuttavia nonostante questi dati sembrino comprovare la non affidabilità del sistema PRAM in caso di fibrillazione atriale bisogna ricordare, come sostenuto dagli stessi Autori, che il sistema di termodiluizione tramite PAC non è sufficientemente validato in pazienti con questa patologia e che dunque, in caso di FA, il PAC potrebbe non essere il metodo di riferimento ottimale per la stima del CO.

In via del tutto teorica dunque, le differenze ottenute potrebbero essere anche attribuite alla scarsa *performance* della metodica di termodiluizione più che ad un errore del sistema PRAM.

Nel nostro caso invece, per quanto la popolazione in esame sia troppo esigua per pretenderne una significatività statistica, i due sistemi non sembrano discordare nei soli pazienti in fibrillazione atriale rispetto da quelli ottenuti sul totale della popolazione o nel sottogruppo senza FA.

Per evitare che l'area sotto la curva di un singolo battito potesse influenzare il valore di gittata, pur avendo considerato battiti sincroni tra le due metodiche, abbiamo impostato il sistema PRAM in modo che mostrasse un valore di CO che fosse il valore medio calcolato in 10 secondi di campionamento. Così facendo l'errore legato a possibili dissincronie dovrebbe essere stato minimizzato.

Il sistema di riferimento utilizzato, la termodiluizione transpolmonare, a differenza del PAC, rileva la variazione di temperatura a livello dell'arteria femorale piuttosto che in arteria polmonare; il tragitto dell'indicatore risulta quindi più lungo, implicando un rilevazione del dato di gittata su un numero maggiore di battiti. E' possibile che questo comporti un dato medio di CO più omogeneo e affidabile nei pazienti in fibrillazione atriale.

Nel gruppo di pazienti in FA abbiamo calcolato una mean difference di 0,28 L/min a T1, con dei limits of agreement rispettivamente di -0,79 e +1,37 L/min e con un errore percentuale del 22%.

L'aumento del campione di pazienti in fibrillazione atriale potrebbe aumentare la forza di questo dato.

Per quanto riguarda l'analisi della morfologia del polso arterioso il maggior fattore limitante resta legato alla scelta dell'onda: il dispositivo PRAM non è in grado di discernere se la qualità del segnale rilevato sia ottimale alla stima della portata.

Il giudizio sulla qualità dell'onda da analizzare resta dunque all'esaminatore e questo fattore di operatore dipendenza non può essere eliminato.

La qualità del segnale arterioso è il requisito fondamentale per la buona lettura del CO.

## 8. CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati ottenuti con questo lavoro, per quanto riguarda il sistema Nexfin possiamo concludere che i valori di pressione arteriosa e gittata cardiaca misurati da questo device completamente non invasivo non possono essere utilizzati con fiducia nei reparti di terapia intensiva su pazienti troppo instabili o che siano a ad elevato rischio di diventarlo; possono trovare probabilmente una più appropriata applicazione in sala operatoria o in ambito più prettamente medico, ossia in condizioni di relativa stabilità e con minimo rischio di risentimento emodinamico.

La metodica rimane fortemente vincolata da una corretta lettura del dato pressorio che ci è parso fortemente suscettibile a una serie di variabili quali la temperatura corporea, la temperatura ambientale, l'eventuale condizione di vasculopatia dei pazienti e la terapia farmacologica in atto, in particolare quella con effetto vasocostrittore. Nella nostra esperienza il segnale risultava troppo spesso poco attendibile richiedendo continui tentativi di riposizionamento della cuffia da dito.

Per quanto riguarda il sistema PRAM, in relazione alla misura della gittata cardiaca, alla luce dell'analisi effettuata dapprima su manichino e poi su pazienti stabili ed instabili, affetti e non da fibrillazione atriale, la sua applicazione ci sembra possa trovare spazio sul paziente critico, fornendo all'intensivista informazioni fondamentali sull'assetto emodinamico del paziente in modo completamente innovativo e poco rischioso.

In tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva viene normalmente posizionato un catetere intra-arterioso per la lettura in continuo della pressione: possiamo dunque considerare il sistema PRAM/Mostcare una affidabile metodica mini-invasiva che non sottopone i pazienti a rischi aggiuntivi.

Il sistema PRAM non è operatore-indipendente, richiede di essere utilizzato da personale esperto e formato che sia in grado di valutare l'effettiva e corretta lettura dell'onda di pressione; il clinico deve essere in grado inoltre di effettuare e saper valutare un test dell'onda quadra e di attuare le manovre necessarie alla correzione della forma dell'onda, sia che essa risulti sovra che sotto-smorzata. Questo requisito dovrebbe appartenere comunque a qualunque intensivista che si approcci a trattare i pazienti sulla base dei valori di pressione letti in continuo tramite un catetere intra-arterioso. A maggior ragione, visto che i valori di gittata cardiaca sono derivati dall'analisi della forma d'onda, perché il dato sia affidabile, bisogna che il segnale sia sempre il più possibile adeguato.

Nell'ambito dei pazienti più instabili e sottoposti a perturbazioni emodinamiche i risultati ottenuti dal PRAM sembrano essere meno concordi con quelli ottenuti dalla metodica di riferimento, questa osservazione già evidenziata in letteratura trova conferma nei nostri risultati, ma necessita sicuramente di popolazioni di studio più ampie.

Per quanto riguarda invece i pazienti affetti da aritmie cardiache e in particolare da fibrillazione atriale, nel nostro studio, al contrario di quanto riscontrato in letteratura, il sistema PRAM è risultato concorde alla termodiluzione transpolmonare; il campione studiato è però ancora troppo esiguo per poterne affermare l'indiscussa affidabilità.

Si può concludere osservando che non abbiamo ancora a disposizione un sistema che rispecchi tutti i requisiti del monitoraggio ideale e che associ ad una minima invasività un'elevata precisione ed accuratezza dei dati misurati, ma

possiamo ricavare informazioni utili alla nostra pratica clinica dai nuovi sistemi di monitoraggio solo se siamo in grado di riconoscerne il più adeguato campo di applicazione ed i limiti associati.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative prospective. *Crit. Care.* 2011; 15(2):214
2. Pinsky MR. Why measure cardiac output? *Crit. Care.* 2003 Apr; 7(2):114-6
3. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring cardiac function: echocardiography, pulse contour analysis and beyond. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013 Jun;27(2):187-200. Review.
4. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care.* 2005;9(6):566-72. Epub 2005 Nov 22. Review.
5. de Waal EE, Wappler F, Buhre WF. Cardiac Output Monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Feb;22(1):71-7. Review.
6. Jaquet L, Hanique G, Glorieux D, et al: Analysis of the accuracy of continuous thermodilution cardiac output measurements. *Intens Care Med* 1996; 22:1125-29
7. Takala J. The pulmonary artery catheter: the tool versus treatments based on the tool. *Crit Care* 2006; 10:162
8. Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *JAMA.* 2007 Jul 25;298(4):423-9.
9. Mansencal N, d'Allonnes LR, Beauchet A, Fabre S, Digne F, Farcot JC, Joseph T, Dubourg O. Reliability of echocardiography for hemodynamic assessment of end-stage heart failure. *Am J Cardiol.* 2007 Sep 15;100(6): 998-1001.
10. Franchi F1, Falciani E, Donadelloa K, Zacà V, Silvestri R, Taccone FS, Cubattoli L, Mongelli P, Giacomarelli P, Scolletta S. Echocardiography and pulse contour analysis to assess cardiac output in trauma patients. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Feb;79(2):137-46. Epub 2012 Oct 2.
11. Kuppahally SS, Michaels AD, Tandar A, Gilbert EM, Litwin SE, Bader FM. Can echocardiographic evaluation of cardiopulmonary hemodynamics decrease right heart catheterizations in end-stage heart failure patients awaiting transplantation? *Am J Cardiol.* 2010 Dec 1;106(11):1657-62.
12. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

- (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography).  
*J. Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1091-110.
13. Martins S, Soares RM, Abreu J, Branco L, Salomão S, Antunes AM. Cardiac output quantification by Doppler echocardiography in intensive care - limitations and validation. *Rev Port Cardiol.* 2000 Jan;19(1):41-64.
  14. Marcelino P, Germano N, Marum S, Fernandes AP, Ribeiro P, Lopes MG. Haemodynamic parameters obtained by trans-thoracic echocardiography and Swan – Ganz catheter: a comparative study in liver transplant patients. *Acta Med Port* 2006; 19 : 197 – 205
  15. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 31;50(5):381-96.
  16. McDonald DA. Blood flow in arteries. 1974
  17. Gardner RM. Direct blood pressure measurement--dynamic response requirements. *Anesthesiology.* 1981 Mar; 54(3):227-36.
  18. Romagnoli S, Ricci Z, Quattrone D, Tofani L, Tijjar O, Villa G, Romano SM, De Gaudio A. Accuracy of invasive arterial pressure monitoring in cardiovascular patients: an observational study. *Crit Care.* 2014 Nov 30;18(6):644.
  19. Promonet C1, Anglade D, Menaouar A, Bayat S, Durand M, Eberhard A, Grimbert FA. Time-dependent pressure distortion in a catheter-transducer system: correction by fast flush. *Anesthesiology.* 2000 Jan;92(1): 208-18.
  20. Mukkamala R, Xu D. Continuous and less invasive central hemodynamic monitoring by blood pressure waveform analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 Sep;299(3):H584-99.
  21. Gödje O, Höke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer U. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med.* 2002 Jan;30(1):52-8.
  22. Sakka SG1, Reuter DA, Perel A. J The transpulmonary thermodilution technique. *Clin Monit Comput.* 2012 Oct;26(5):347-53. doi: 10.1007/s10877-012-9378-5.
  23. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care.* 2012 May;40(3):393-409.
  24. Montenij LJ, de Waal EE, Buhre WF. Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Dec;24(6):651-6. Review.
  25. Litton E1, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care.* 2012 May;40(3):393-409.
  26. Hofkens PJ, Verrijcken A, Merveille K, Neiryneck S, Van Regenmortel N, De Laet I, Schoonheydt K, Dits H, Bein B, Huber W, Malbrain ML. Common pitfalls and tips and tricks to get the most out of your

- transpulmonary thermodilution device: results of a survey and state-of-the-art review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014 Nov 25.
27. Martina JR, Westerhof BE, van Goudoever J, de Beaumont EM, Truijen J, Kim YS, Immink RV, Jöbsis DA, Hollmann MW, Lahpor JR, de Mol BA, van Lieshout JJ. Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin. *Anesthesiology.* 2012 May;116(5):1092-103.
  28. Imholz BP, Wieling W, van Montfrans GA, Wesseling KH. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res.* 1998 Jun;38(3):605-16.
  29. Molhoek GP, Wesseling KH, Settels JJ, van Vollenhoven E, Weeda HW, de Wit B, Arntzenius AC. Evaluation of the Penaz servo-plethysmo-manometer for the continuous, non-invasive measurement of finger blood pressure. *Basic Res Cardiol.* 1984 Sep-Oct;79(5):598-609.
  30. Nexfin HD Operator's manual 2008; 06-86
  31. Gizdulich P, Prentza A, Wesseling KH: Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovasc Res* 1997; 33:698–705
  32. Romano SM, Pistolesi M Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med.* 2002 Aug;30(8):1834-41.
  33. Saraceni E, Rossi S, Persona P, Dan M, Rizzi S, Meroni M, Ori C. Comparison of two methods for cardiac output measurement in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2011 May;106(5):690-4.
  34. Pressure recording analytical method (PRAM) for measurement of cardiac output during various haemodynamic states Scolletta S, Romano SM, Biagioli B, Capannini G, Giomarelli P. *Br J Anaesth.* Aug; 95(2):159-65.
  35. Romano SM, Scolletta S, Olivotto I, Biagioli B, Gensini GF, Chiostrri M, Giomarelli P. Systemic arterial waveform analysis and assessment of blood flow during extracorporeal circulation. *Perfusion.* 2006 Mar;21(2): 109-16.
  36. Romano SM. Cardiac Cycle efficiency: a new parameter able to fully evaluate the dynamic interplay of cardiovascular system. *Int J Cardiol.* 2012 Mar 8;155(2):326-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.008. Epub 2011 Dec 22
  37. Franchi F, Silvestri R, Cubattoli L, Taccone FS, Donadello K, Romano SM, Giomarelli P, McBride WT, Scolletta S. Comparison between an uncalibrated pulse contour method and thermodilution technique for cardiac output estimation in septic patients. *Br J Anaesth.* 2011 Aug;107(2):202-8.
  38. Maj G, Monaco F, Landoni G, Barile L, Nicolotti D, Pieri M, Melisurgo G, Pappalardo F, Zangrillo A.J Cardiac Index assessment by the pressure recording Analytic Method in unstable patients with atrial fibrillation. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011 Jun;25(3):476-80

39. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307–10.
40. Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies bias and precision statistics to compare cardiac output measurement technique. *J Clin Monit Comput* 1999, 15: 85-91.
41. Lejus C1, Magne C, Brisard L, Blondel P, Asehnoune K, Péan D. What is the accuracy of the high-fidelity METI Human Patient Simulator physiological models during oxygen administration and apnea maneuvers? *Anesth Analg*. 2013 Aug;117(2):392-7
42. Good ML1 Patient simulation for training basic and advanced clinical skills. *Med Educ*. 2003 Nov;37 Suppl 1:14-21
43. Tan GM1, Ti LK, Suresh S, Ho BS, Lee TL. Teaching first-year medical students physiology: does the human patient simulator allow for more effective teaching? *Singapore Med J*. 2002 May;43(5):238-42
44. Garnier RP1, van der Spoel AG, Sibarani-Ponsen R, Markhorst DG, Boer C. Level of agreement between Nexfin non-invasive arterial pressure with invasive arterial pressure measurements in children. *Br J Anaesth*. 2012 Oct;109(4):609-15
45. Eeftinck Schattenkerk DW, van Lieshout JJ, van den Meiracker AH, Wesseling KR, Blanc S, Wieling W, van Montfrans GA, Settels JJ, Wesseling KH, Westerhof BE. Nexfin noninvasive continuous blood pressure validated against Riva-Rocci/Korotkoff. *Am J Hypertens*. 2009 Apr;22(4):378-83
46. Stover JF, Stocker R, Lenherr R, Neff TA, Cottini SR, Zoller B, Béchir M. Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive monitoring system in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2009 Oct 12;9:6.
47. Martina JR1, Westerhof BE, Van Goudoever J, De Jonge N, Van Lieshout JJ, Lahpor JR, De Mol BA. Noninvasive blood pressure measurement by the Nexfin monitor during reduced arterial pulsatility: a feasibility study. *ASAIO J*. 2010 May-Jun;56(3):221-7.
48. Akkermans J, Diepeveen M, Ganzevoort W, van Montfrans GA, Westerhof BE, Wolf H. Continuous non-invasive blood pressure monitoring, a validation study of Nexfin in a pregnant population. *Hypertens Pregnancy*. 2009 May;28(2):230-42. doi: 10.1080/10641950802601260.
49. Fischer MO1, Avram R, Cârjaliu I, Massetti M, Gérard JL, Hanouz JL, Fellahi JL. Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2012 Oct; 109(4):514-21. doi: 10.1093/bja/aes215. Epub 2012 Jul 1.
50. Bos WJ, van den Meiracker AH, Wesseling KH, Schalekamp MA. Effect of regional and systemic changes in vasomotor tone on finger pressure amplification. *Hypertension*. 1995 Aug;26(2):315-20.
51. Imholz BP, Parati G, Mancia G, Wesseling KH. Effects of graded vasoconstriction upon the measurement of finger arterial pressure. *J Hypertens*. 1992 Sep;10(9):979-84.

52. Wesseling KH, Settels JJ, van der Hoeven GM, Nijboer JA, Butijn MW, Dorlas JC. Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovasc Res*. 1985 Mar;19(3):139-45.
53. Calamandrei M, Mirabile L, Muschetta S, Gensini GF, De Simone L, Romano SM. Assessment of cardiac output in children: a comparison between the pressure recording analytical method and Doppler echocardiography. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 May;9(3):310-2.
54. Scolletta S, Gregoric ID, Muzzi L, Radovancevic B, Frazier OH. Pulse wave analysis to assess systemic blood flow during mechanical biventricular support. *Perfusion*. 2007 Jan;22(1):63-6.
55. Scolletta S, Miraldi F, Romano SM, Muzzi L. Continuous cardiac output monitoring with an uncalibrated pulse contour method in patients supported with mechanical pulsatile assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Jul;13(1):52-6.
56. Paarmann H, Groesdonk HV, Sedemund-Adib B, Hanke T, Heinze H, Heringlake M, Schön J. Lack of agreement between pulmonary arterial thermodilution cardiac output and the pressure recording analytical method in postoperative cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):475-81.
57. Donati A, Carsetti A, Tondi S, Scorcella C, Domizi R, Damiani E, Gabbanelli V, Münch C, Adrario E, Pelaia P, Cecconi M. Thermodilution vs pressure recording analytical method in hemodynamic stabilized patients. *J Crit Care*. 2014 Apr;29(2):260-4.
58. Barile L1, Landoni G, Pieri M, Ruggeri L, Maj G, Nigro Neto C, Pasin L, Cabrini L, Zangrillo A. Cardiac index assessment by the pressure recording analytic method in critically ill unstable patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Dec;27(6):1108-13. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.016. Epub 2013 Aug 29.
59. Romagnoli S, Romano SM, Bevilacqua S, Ciappi F, Lazzeri C, Peris A, Dini D, Gelsomino S. Cardiac output by arterial pulse contour: reliability under hemodynamic derangements. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Jun;8(6):642-6.
60. Zangrillo A, Maj G, Monaco F, Scandroglio AM, Nuzz M, Plumari V, Virzo I, Bignami E, Casiraghi G, Landoni G. Cardiac index validation using the pressure recording analytic method in unstable patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Apr;24(2):265-9.
61. Gopal S, Do T, Pooni JS, Martinelli G. Validation of cardiac output studies from the Mostcare compared to a pulmonary artery catheter in septic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Mar;80(3):314-23.
62. Franchi F, Taccone FS, Romagnoli S, Persona P, Donati A. Pitfalls of hemodynamic monitoring techniques: troubles in research or in clinical practice? *Minerva Anesthesiol*. 2014 Sep 15.