



UNIVERSITÀ DI PISA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina
Veterinaria

***Influenza della PEEP
sull'emogasanalisi in corso di
laparoscopia nel cane***

Candidato: Alessandra Conti

Relatori:
Prof.ssa Gloria Breggi

Dott. Francesco Staffieri

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

“Facciamo più quello che è giusto, invece di quello che ci conviene.
Educhiamo i figli ad essere onesti, non furbi.
È il momento di uscire allo scoperto;
è il momento d’impegnarsi per i valori in cui si crede.
Una civiltà si rafforza con la sua
determinazione morale molto più che con le armi.”

Tiziano Terzani da *Lettere contro la guerra*, 2002

INDICE

Abstract pag.5

Introduzione pag.6

Capitolo 1: Gestione anestesiológica del paziente sottoposto a laparoscopia

1.1 Cosa non si deve dimenticare della visita pre-pre-anestesiológica? pag.8

1.2 Quali sono i farmaci più adatti? pag.10

1.3 Gestione intraoperatoria: quali monitoraggi? pag.18

1.4 Gestione della ventilazione in laparoscopia pag.21

1.5 Gestione post-operatoria del paziente sottoposto a laparoscopia pag.26

Capitolo 2: Alterazioni della meccanica respiratoria in corso di laparoscopia

2.1 Alterazioni dovute allo pneumoperitoneo pag.30

2.2 Alterazioni dovute al posizionamento del paziente pag. 34

2.3 Ventilazione, diffusione e perfusione Polmonare pag.35

2.4 Trasporto dei gas nel sangue pag.43

2.5 Atelettasia polmonare pag.48

2.6	Indici di ossigenazione e monitoraggio dei gas ematici e alveolari	pag.59
-----	--	--------

Capitolo 3: Variazioni dell' emodinamica in corso di laparoscopia

3.1	Variazioni emodinamiche dovute allo Pneumoperitoneo	pag.77
3.2	Variazioni emodinamiche dovute al Posizionamento	pag.84
3.3	Variazioni emodinamiche dovute alla PEEP	pag.85
3.4	Monitoraggio emodinamico: IBP	pag.95

Capitolo 4: Studio clinico

4.1	Introduzione	pag.98
4.2	Scopo del lavoro	pag.98
4.3	Materiali e metodi	pag.99
4.4	Analisi statistica	pag.101
4.5	Risultati	pag.101
4.6	Discussioni	pag.112
4.7	Conclusioni	pag.119

Bibliografia	pag.120
---------------------	---------

Ringraziamenti	pag. 145
-----------------------	----------

RIASSUNTO

PAROLE CHIAVE: Cane, PEEP, chirurgia laparoscopica, pneumoperitoneo, emogasanalisi.

OBIETTIVO: Valutazione dell'influenza della PEEP in cani sottoposti a chirurgia laparoscopica, attraverso l'emogasanalisi.

MATERIALI E METODI: Questo studio ha previsto il reclutamento di 19 soggetti appartenenti alla specie canina di razze diverse, di cui 18 femmine e 1 maschio sopra i 10 kg, con stato ASA I/ASA II. Gli animali sono pervenuti in dipartimento per essere sottoposti a ovariectomia laparoscopica, ovarioisterectomia laparoscopica e orchietomia laparoscopica per testicolo ritenuto.

I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi: gruppo Peep Post, gruppo Peep Pre e gruppo No Peep. Gli animali facenti parte del gruppo Peep Post sono stati ventilati con PEEP a 5 cmH₂O impostata 5 minuti dopo lo pneumoperitoneo (PNP); ai cani appartenenti al gruppo Peep Pre è stata impostata la PEEP a 5 cmH₂O 5 minuti prima dell'inizio dello PNP; infine ai pazienti del gruppo No Peep non è stata applicata PEEP. I soggetti sono stati premedicati con metadone a 0,2 mg/kg EV, indotti con propofol a 4-8 mg/kg e mantenuti con isoflurano in O₂ al 100%. L'analgesia intraoperatoria è stata garantita dalla somministrazione di fentanyl in infusione continua a 3-10 mcg/kg/h. Con il fine di una gestione ventilatoria interamente artificiale i cani sono stati trattati con 0,5 mg/kg di rocuronio prima dello pneumoperitoneo e subito dopo è stato effettuato un reclutamento alveolare per 15 sec a 30 cmH₂O. Successivamente è stata impostata una baseline ventilatoria modificabile nel corso dell'anestesia in base ai valori dell'ETCO₂. Dall'induzione al risveglio sono stati monitorati i valori di FC,FR,Pressione arteriosa (PAS, PAD, PAM), SpO₂, EtCO₂, end-tidal dell'isoflurano, T°. Inoltre sono stati effettuati 5 emogasanalisi arteriosi per paziente ai seguenti tempi: da sveglio, 5 min prima dello pneumoperitoneo, 20 minuti dopo lo pneumoperitoneo, 5 minuti dopo la fine dello pneumoperitoneo e l'ultimo 20 minuti dopo l'estubazione.

RISULTATI: Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i gruppi. Dai valori dell'F-shunt emerge un notevole aumento per il gruppo No Peep. Il valore della pressione di picco è più alto nel gruppo Peep post.

CONCLUSIONI: L'applicazione della PEEP risulta meno stressante per il polmone se applicata prima dello pneumoperitoneo, contribuendo al miglioramento dell'ossigenazione impedendo l'aggravamento dell'atelettasia. Il rapporto PaO₂/FiO₂ risultando aumentato in tutti i gruppi non è concorde con il valore dell'F shunt, confermando la sua mancata attendibilità in pazienti esenti da aree estese di vero shunt. Concludendo la PEEP in corso di laparoscopia risulta più utile se applicata pre-insufflazione.

ABSTRACT

KEY WORDS: Dog, PEEP, laparoscopy surgery, pneumoperitoneum, blood gas analysis

OBJECTIVE: Evaluation of PEEP influence in dogs that underwent laparoscopic surgery by using emogasanalysis.

MATERIALS AND METHODS: In this study 19 dogs (18 females and 1 male) of different breeds, ASA I/ASA II, scheduled to undergo laparoscopic ovariectomy or ovarioisterectomy or laparoscopic cryptorchidectomy were enrolled. Patients were divided in three groups: Peep Post group, Peep Pre group and No Peep group. Patients in Peep Post group were ventilated with PEEP of 5cmH₂O 5 minutes after the pneumoperitoneum (PNP); in Peep pre group PEEP of 5cmH₂O were applied 5 minutes before PNP and in No Peep group no PEEP were given. Dogs were premedicated with methadone 0.2 mg/kg IV, induced with propofol 4-8 mg/kg IV and maintained with isoflurane in oxygen 100%. Intraoperative analgesia was guaranteed with fentanyl CRI 3-10 mcg/kg/h. To facilitated a completely mechanical ventilation 0.5 mg/kg rocuronium was administered and patients received an alveolar recruiting maneuver with 30 cmH₂O PIP for 15 seconds. Then a ventilatory baseline was set editable during anesthesia based on EtCO₂ values. During the anaesthesia temperature, heart and respiratory rate, arterial pressure (PAS, PAD, PAM), SpO₂, EtCO₂ and EtIso were recorded. Furthermore 5 arterial blood gas analysis were performed for each patient at the following times: dog still awake, 5 minutes before PNP, 20 minutes after PNP, 5 minutes after ending PNP and 20 minutes after tracheal extubation.

RESULTS: No statistically significant differences were observed between the groups. There was a marked increase of F-Shunt values for No Peep group. In Peep Post group there was an higher rate of peak inspiratory pressure.

CONCLUSIONS: PEEP applications is less stressfull for lungs if applied before the pneumoperitoneum, supporting a better oxygenation and avoiding atelectasis's worsening. PaO₂/ FiO₂ does not agree with F-shunt values, confirming that it is not useful in patients with healthy lungs.

In conclusion application of PEEP during laparoscopic surgeries is more useful if applied before the pneumoperitoneum.

INTRODUZIONE

La gestione della ventilazione durante chirurgia laparoscopica, ha come fine principale il mantenimento di un adeguato livello di scambi gassosi alveolari. Principalmente la ventilazione viene impostata al fine di mantenere i valori di EtCO₂ all'interno del range fisiologico. Inoltre non si deve sottovalutare la riduzione della compliance polmonare che si verifica né l'insorgenza di atelettasia polmonare.

L'atelettasia è una pneumopatia caratterizzata da riduzione o mancanza del contenuto di aria in zone più o meno estese del parenchima respiratorio per afflosciamento o collabimento delle pareti alveolari (Marcato, 2008).

L'atelettasia polmonare è un fenomeno che si verifica nell'80% degli animali che sono sottoposti ad anestesia generale (Duggan & Kavanag, 2005) e i principali meccanismi patogenetici coinvolti nella formazione di atelettasia in questo caso sono: la compressione del tessuto polmonare (atelettasia compressione) e l'assorbimento dei gas alveolari (atelettasia da assorbimento). Quindi, anche la FiO₂ che viene somministrata al paziente durante anestesia influenza significativamente la formazione di atelettasia polmonare, promuovendo l'assorbimento del gas dall'alveolo al sangue dato che l'O₂ è un gas altamente diffusibile (Staffieri et al., 2009).

La principale conseguenza della formazione di atelettasia durante anestesia inalatoria, è la perdita di valore sia degli scambi gassosi polmonari che della compliance polmonare. La formazione di unità polmonari completamente atelettasiche e di unità con un basso rapporto V/Q è responsabile della riduzione dell'ossigenazione arteriosa (PaO₂). Nel polmone collassato, in quelle aree che rimangono perfuse, si sviluppa una situazione di shunt con una perdita completa dello scambio gassoso (Duggan & Kavanag, 2005).

Quando il deficit di ossigenazione è importante si può arrivare a parlare di ipossiemia; l'ipossia protratta è uno dei più importanti cofattori della fisiopatologia della disfunzione d'organo. Risulta pertanto importante

determinare l'adeguata ossigenazione tissutale nei pazienti per garantirne lo stato di salute (Bloos & Reinhart, 2006).

Il metodo più attendibile per la valutazione dei disturbi nell'ossigenazione, è il calcolo diretto dello shunt polmonare che permette di misurare il contenuto di ossigeno nel sangue arterioso e nel sangue venoso misto (Cane, 1988).

La misurazione della percentuale di shunt (Q_s/Q_t dove Q_s è il flusso di shunt e Q_t la gittata cardiaca) viene eseguita mediante l'equazione di Berggren, che però richiede il prelievo di un campione di sangue venoso misto, mediante la cateterizzazione dell'arteria polmonare destra. Tale equazione misura il totale del sangue venoso misto, incorporando nel calcolo sia la quota legata alle aree con un basso rapporto ventilazione-perfusione, sia quella dove è presente un vero shunt (atelettasia) (Peyton et al., 2004). In sostituzione alla formula di Berggren, sono stati proposti altri indici basati sulla tensione dell'ossigeno definiti come OTI (oxygen tension index) o indici basati sul calcolo del contenuto di ossigeno come OCI (oxygen content index), che permettono di effettuare una misurazione dell'ossigenazione senza l'utilizzo di tecniche invasive.

La relazione non lineare esistente fra il contenuto di ossigeno e la tensione di ossigeno suggerisce che gli indici basati sul contenuto di ossigeno possano rispecchiare in modo più adeguato la quota di shunt reale rispetto a quelli basati sulla tensione di ossigeno (Cane, 1988).

L'indice OCI più utilizzato è rappresentato dalla stima dello shunt fisiologico (Fshunt), questo metodo prevede l'utilizzo di un unico campione arterioso periferico. Gli studi effettuati su pazienti umani hanno dimostrato che questo indice ha una miglior correlazione con la formula di Berggren per la valutazione dello shunt rispetto agli indici di tensione di ossigeno (Kathirgamanathan et al., 2009). I risultati ottenuti in umana sono stati ottenuti anche su modelli animali, in particolare nelle pecore (Araos et al., 2012) e nei cavalli (Briganti et al., 2015).

CAPITOLO 1

GESTIONE ANESTESIOLOGICA DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A LAPAROSCOPIA

1.1 Cosa non si deve dimenticare durante la visita pre-anestesiologica?

La valutazione del paziente è indispensabile per determinare se la sua condizione clinica può essere migliorata prima della somministrazione di anestetici o sedativi e per scegliere il protocollo anestetico più adeguato. Un corretto segnalamento, la raccolta di un'anamnesi accurata e l'esecuzione di un'approfondita visita clinica sono elementi indispensabili e non possono essere trascurati. In genere alla visita pre-anestesiologica si associano indagini diagnostiche di routine quali esame ematologico e biochimico, ecografia o rx, che, in caso di interventi chirurgici particolari, possono essere arricchite con indagini diagnostiche specialistiche (Corletto, 2006).

Nel caso particolare degli interventi chirurgici svolti in laparoscopia, lo pneumoperitoneo e la posizione del paziente richiesti, possono indurre cambiamenti fisiopatologici che ne complicano la gestione anestesiologica. La durata di alcune laparoscopie, il rischio di lesioni a livello viscerale e la difficoltà nel valutare la quantità delle perdite di sangue sono altri fattori che rendono l'anestesia nella laparoscopia una procedura potenzialmente ad alto rischio.

La comprensione delle conseguenze fisiopatologiche dell'aumento della pressione intra-addominale (IAP) è importante per l'anestesista, che deve idealmente prevenire o adeguatamente rispondere a questi cambiamenti, valutando e preparando il paziente prima dell'intervento (Joris, 2005). L'insufflazione intraperitoneale di anidride carbonica (CO₂) è indispensabile per l'esecuzione di una laparoscopia ed è attualmente la tecnica di routine per creare pneumoperitoneo in laparoscopia.

La creazione di uno pneumoperitoneo è fonte di alterazioni che vanno ad inficiare principalmente sulla meccanica ventilatoria e sull'emodinamica del paziente.

L'emodinamica del paziente sottoposto a laparoscopia viene inoltre alterata dal posizionamento, che, in corso di tali interventi, viene utilizzato per coadiuvarsi nella chirurgia.

L'anestesista deve quindi porre particolare attenzione, al momento della visita anestesiologicala, alla valutazione emodinamica e alla condizione respiratoria del paziente. L'aumento della pressione addominale e il posizionamento del paziente provocano variazioni considerevoli sul precarico e il post carico rendendo la laposcopia sconsigliata in pazienti con funzionalità cardiaca compromessa; a questo proposito si deve indagare con precisione la performance cardiaca del paziente cardiopatico per stabilire il rischio anestesiologicalo (Bufalari et al., 2012).

Come iter diagnostico, al momento della visita anestesiologicala, oltre ai parametri routinari è consigliabile indagare la situazione cardiologica di tutti i pazienti che devono sottoporsi a una laparoscopia, attraverso indagini specialistiche quali, elettrocardiogramma ed ecocardiografia soprattutto se in età avanzata, in caso di obesità o di patologie cardiache già diagnosticate. Nei pazienti cardiopatici, la funzionalità cardiaca deve essere valutata alla luce delle modifiche sull'emodinamica indotte dallo pneumoperitoneo e dalla posizione del paziente, in particolare in caso di attività ventricolare compromessa. La distensione della cupola diaframmatica data dallo pneumoaddome porta a una compressione polmonare con aumento della pressione intrapolmonare e in più fa variare pre e postcarico per la distensione della parete addominale e il conseguente schiacciamento dei vasi presenti e degli organi coinvolti. È fondamentale un continuo monitoraggio dell'attività cardiaca in modo da poter mettere tempestivamente in atto tutte le azioni volte a far fronte ad eventuali complicazioni. Le principali sono turbe del ritmo: tachicardia,

bradicardia, aritmie causate sia dai farmaci anestetici ma anche da fenomeni quali ipossia, ipercapnia e stimolazioni del sistema nervoso autonomo per trazione sui visceri.

In aggiunta agli approfondimenti cardiologici, per ottenere un quadro che comprenda anche informazione sulla funzionalità respiratoria e sullo stato acido-base del paziente, è opportuno effettuare un'analisi dell'emogas arterioso. Grazie all'emogas-analisi si può percepire l'entità degli scambi gassosi, valutando sia la capacità ventilatoria sia l'efficacia dei polmoni nel rilasciare ossigeno nei tessuti (Nannarone S., 2012).

1.2 Quali sono i farmaci più adatti?

La scelta dei farmaci anestetici più consoni per un intervento in laparoscopia, deriva dalla piena consapevolezza dei rischi annessi a tale intervento; in particolare la difficoltà sta nel garantire un'emodinamica il più stabile possibile e di conseguenza una pressione arteriosa media (PAM) nei range e un'analgesia appropriata.

In questo tipo di interventi si deve limitare l'insorgenza di splenomegalia da ingorgo vascolare farmacologico in quanto crea il pericolo di lesioni al momento dell'accesso e inoltre si deve fornire un adeguato miorilassamento per facilitare la distendibilità della parete addominale.

A causa degli effetti collaterali dati dall'aumento della pressione intraddominale sulla funzionalità renale, i pazienti con insufficienza renale meritano particolare attenzione, con il fine di ottimizzare l'emodinamica durante pneumoperitoneo e di evitare l'uso concomitante di farmaci nefrotossici (Joris, 2005).

Un altro scoglio che si presenta durante la gestione di un'anestesia per una laparoscopia consiste nelle variazioni emodinamiche che si creano in seguito al posizionamento del paziente, come ad esempio la stasi venosa a livello delle gambe in posizione di anti-Trendelemburg. Intendiamo per posizione di Trendelemburg un'inclinazione del

paziente con la testa in basso e per posizione di anti-Trendelemburg il contrario. La posizione de di Trendelemburg è la più utilizzata per le chirurgie addominali in laparoscopia e provoca uno spostamento craniale dei visceri e aumenta il volume di sangue presente nelle regioni centrali (Faust et al., 2005).

Inoltre in medicina umana, in pazienti predisposti a trombosi venosa, è consigliato effettuare la profilassi per questa patologia prima di una laparoscopia (Joris, 2005).

La scelta del farmaco per la premedicazione viene inoltre influenzata anche dalla sua durata, infatti, considerando che le chirurgie in questione non hanno una lunga durata, preferiamo farmaci che garantiscano un recupero veloce in ambito ambulatoriale rispetto a farmaci dalla lunga durata.

Premedicazione

Benzodiazepine: il meccanismo principale con cui le benzodiazepine agiscono è il potenziamento dell'attività del GABA. Difficilmente da sole portano a un soddisfacente stato di sedazione, sia nel cane che nel gatto, infatti vengono usate di solito in associazione (alfa-2-agonisti o acepromazina). Le più utilizzate sono il diazepam e il midazolam, entrambi caratterizzati da un margine di sicurezza elevato, in più la depressione respiratoria e cardiocircolatoria indotte da questi farmaci sono trascurabili. L'associazione con gli oppioidi può portare a notevole depressione respiratoria. Possiamo quindi ritenere le benzodiazepine utilizzabili in corso di laparoscopia (Lachin & Cerasoli, 2012).

Fenotiazine: le fenotiazine esplicano il loro effetto tranquillante agendo come antagonisti sui recettori della dopamina a livello dei gangli della base e delle aree limbiche del proencefalo. Il blocco dei recettori della dopamina si ha anche a livello della chemoreceptor trigger zone (CTZ) con effetto antiemetico e la deplezione delle catecolamine nel centro della termoregolazione a livello dell'ipotalamo porta ad una perdita della capacità di termoregolazione (Lemke, 2007).

I principali effetti indesiderati sono a livello cardiovascolare, e sono dovuti al loro antagonismo per i recettori α -1-adrenergici. Ciò comporta una marcata ipotensione arteriosa dovuta a vasodilatazione periferica, e una diminuzione dell'ematocrito causata dalla dilatazione della milza. Le fenotiazine hanno anche azione antiaritmica sul cuore, azione ipotermica e non forniscono analgesia. La fenotiazina più utilizzata in veterinaria è l'acepromazina che però a causa della lunga durata (6-8 ore) e degli effetti notevolmente ipotensivi viene scartata per interventi brevi che necessitano di stabilità emodinamica (Lachin & Cerasoli, 2012).

Alfa-2-agonisti: Gli alfa-2-agonisti sono la classe più diffusa di sedativi in medicina veterinaria. Nella maggior parte delle specie, questi farmaci inducono una sedazione dose dipendente molto affidabile, analgesia e rilassamento muscolare, e inoltre possiedono degli antagonisti selettivi che prontamente neutralizzano i loro effetti. I recettori alfa-2-adrenergici si trovano nei tessuti di tutto il corpo e la noradrenalina è il loro ligando endogeno (Lemke, 2007). A livello pre sinaptico gli alfa-2-agonisti inibiscono il rilascio di noradrenalina la quale consente la trasmissione dell'impulso nervoso, a livello postsinaptico invece mimano l'azione della catecolamine attivando il sistema nervoso simpatico.

In particolare gli effetti sedativi e ansiolitici di questi farmaci sono mediati dai recettori presinaptici localizzati nel locus coeruleus (il più grande gruppo di cellule noradrenergiche dell'encefalo). Gli alfa-2-agonisti legandosi a questi recettori riducono la frequenza di attivazione neuronale e dell'eccitabilità tramite l'inibizione della liberazione di noradrenalina. Partecipano all'effetto sedativo anche i recettori alfa-2-agonisti post-sinaptici presenti nella corteccia frontale, i quali mediano la riduzione dell'attività corticale. Questa categoria di farmaci ha anche effetto analgesico e lo esplica sia a livello spinale che a livello sopraspinale.

A livello cardiovascolare gli alfa-2-agonisti inducono una risposta bifasica, in un primo momento si ha un incremento delle resistenze vascolari periferiche per azione sui recettori alfa-2-post-sinaptici localizzati sulla muscolatura liscia dei vasi e questo provoca

ipertensione transitoria. In un secondo momento subentrano, bradicardia e moderata ipotensione. La bradicardia si manifesta inizialmente per un riflesso mediato dai barocettori dei seni aortici e carotidei come risposta all'ipertensione, ma in seguito si verifica effetto simpaticolitico a livello centrale che provoca l'incremento del tono vagale. L'ipotensione viene mediata dagli stessi meccanismi che causano la bradicardia. L'effetto più temuto degli alfa-2-agonisti è quello che si verifica sull'apparato cardiovascolare; infatti il loro utilizzo è sconsigliato sui soggetti con patologia cardiaca, soggetti in shock e in cuccioli sotto i 4 mesi perché mancano della capacità di adeguare la gittata cardiaca in relazione alla bradicardia. Consideriamo questi farmaci poco adatti per gli interventi in laparoscopia a causa delle notevoli alterazioni emodinamiche che provocano (Bufalari et al., 2012).

Oppioidi: gli oppiacei sono la categoria farmacologica più usata per il trattamento del dolore in medicina veterinaria. Si tratta di un gruppo versatile di farmaci con vaste applicazioni per quanto riguarda la gestione del dolore, infatti, sono utili nei pazienti con dolore acuto da trauma, in pazienti sottoposti a interventi chirurgici, oppure in pazienti con dolore cronico che richiedono una terapia a lungo termine. Gli oppioidi esogeni esercitano la loro azione interagendo con recettori specifici per gli oppioidi e mimando naturalmente gli effetti dei peptidi oppioidi endogeni. Sulla base del lavoro svolto nel corso degli ultimi 20 anni, è ormai accertata la presenza di 5 famiglie di recettori per gli oppioidi, ciascuna con differenti funzioni: recettori mu, delta, kappa, sigma ed epsilon. Successivamente è stato identificato anche un nuovo recettore ORL1, il cui ligando endogeno è la nocicettina. Gli oppioidi producono il loro effetto analgesico mediante l'inibizione neuronale agendo a diversi livelli del sistema nervoso centrale (SNC). Nel midollo spinale riducono o inibiscono la trasmissione dell'input nocicettivo dalla periferia al SNC. Gli oppioidi hanno anche effetto sovraspinale con inibizione dei nervi afferenti somatosensitivi e attivazione delle vie inibitorie discendenti. Gli oppioidi garantiscono anche un certo effetto sedativo, che varia in base al principio attivo scelto ed è legato all'interazione del farmaco con i recettori μ e parte anche con i κ .

Questi farmaci si dividono in 4 categorie: agonisti puri, agonisti parziali, agonisti-antagonisti e antagonisti. Tra gli agonisti puri ricordiamo: metadone, morfina, fentanyl, remifentanyl; tra gli agonisti parziali la buprenorfina e codeina; tra gli agonisti/antagonisti il butorfanolo e tra gli antagonisti il naloxone.

Gli effetti collaterali comunemente osservati sono euforia, disforia, vomito, depressione respiratoria e bradicardia. Vengono comunemente impiegati per gli interventi in laparoscopia.

Anestetici induttori: gli anestetici induttori più comunemente usati in medicina veterinaria sono il propofol, la ketamina e i barbiturici.

Il *propofol*, un alchifenolo altamente liposolubile, è l'anestetico iniettabile più comunemente utilizzato. Il propofol induce ipnosi attraverso la modulazione selettiva dell'attività del recettore GABA, su un sito recettoriale diverso da quello per le benzodiazepine, viene rapidamente metabolizzato dal fegato ed escreto a livello renale. Quando il propofol viene iniettato per via endovenosa raggiunge velocemente il picco massimo e rapidamente decresce per effetto della ridistribuzione del farmaco e del suo metabolismo. Nel paziente anziano, renale o epatico il propofol è il farmaco di elezione per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia, data l'irrilevante ripercussione su questi organi e la garanzia di un risveglio pronto e completo. A livello del SNC riduce la pressione endocranica ed ha azione antiemetica, mentre a livello cardiovascolare causa una riduzione della pressione arteriosa sistemica (20-30% nel cane) (Bufalari et al., 2012) se somministrato in bolo. Affinché venga ridotta l'ipotensione da propofol, quest'ultimo va somministrato lentamente al fine di attenuare gli effetti cardiovascolari. Sull'apparato respiratorio, il propofol provoca depressione con diminuzione del volume tidale e della frequenza respiratoria. Dopo la sua somministrazione può verificarsi apnea, inoltre, determina depressione dei riflessi rinofaringei permettendo un'intubazione rapida e facile. Concludendo, il propofol ha una breve durata e tutte le caratteristiche per garantire un'ottima e veloce induzione anche se causa depressione respiratoria e ipotensione dose-dipendente (Pagel & Warltier, 1993; Nagashima et al., 2000;

Aguiar et al., 2001), in più ha limitati effetti cardiovascolari che lo rendono adatto per gli interventi in laparoscopia.

La *ketamina* è un anestetico iniettabile derivato dalla fenciclidina, una molecola della famiglia delle cicloesamine. Questo farmaco è in grado di indurre un'anestesia dissociativa perché provoca una separazione funzionale ed elettrofisiologica tra sistema limbico e sistema talamo-neocorticale. La ketamina determina uno stato catalettico e allucinatorio con rigidità muscolare, ipertono muscolare, movimenti muscolari non legati a dolore, riflesso laringeo e palpebrale conservato, globo oculare centrato. Tutto questo si accompagna ad analgesia somatica profonda, tachicardia, ipertensione e ad un basso livello di incoscienza. La ketamina determina stimolazione indiretta del sistema cardiovascolare determinando aumento della frequenza cardiaca, della gittata cardiaca, della pressione arteriosa e del consumo di ossigeno, poiché va ad agire sulle strutture di controllo adrenergico centrali. La ketamina va usata con cautela del paziente cardiopatico, perché provoca una stimolazione del sistema nervoso simpatico con aumento del lavoro del ventricolo sinistro e del consumo di ossigeno. Questo effetto, in concomitanza di un disturbo miocardico, non viene sufficientemente compensato dalla gittata cardiaca e dalla diminuzione delle resistenze vascolari coronariche, quindi va evitato l'uso della ketamina in tali pazienti. La ketamina viene spesso associata al diazepam per l'induzione, così da migliorare il miorilassamento ed evitare i tremori muscolari (Haskins et al., 1995), in questo modo il riflesso laringeo viene depresso, facilitando l'intubazione. Il metabolismo di questo farmaco è principalmente epatico nel cane, mentre nel gatto è in parte epatico e in parte viene eliminato inalterato dai reni. L'effetto collaterale più fastidioso sono i risvegli, caratterizzati da agitazione, presenza di inordinazione motoria violenta e allucinazioni. Associata ad una buona premedicazione, oppure usando questo farmaco a dosi non elevate, gli effetti collaterali possono essere limitati e in associazione con una benzodiazepina può essere una buona sostituta del propofol.

Barbiturici: i barbiturici sono sedativi ipnotici e derivano dall'acido barbiturico. Il loro principale effetto è la depressione del sistema nervoso centrale, interferendo con il passaggio dell'impulso alla corteccia cerebrale. In base alla durata di azione, si distinguono barbiturici ad azione prolungata (fenobarbitale), ad azione intermedia (amobarbitale), ad azione breve (pentobarbitale) e ad azione ultrarapida (tiopentale). Il tiopentale è il barbiturico più usato per l'induzione dell'anestesia, con un'insorgenza d'azione di 15-30 sec e una durata di 5-20 min. I barbiturici sono acidi legati al sodio a formare sali sodici e disciolti nel sangue sono presenti per il 60% in forma non ionizzata e per il 40% in forma ionizzata. La forma ionizzata penetra lentamente nelle cellule, invece la forma non ionizzata passa velocemente attraverso la membrana cellulare e quindi è farmacologicamente attiva. Questo rapporto viene influenzato dallo stato acido base dell'organismo; in presenza di acidosi respiratoria o metabolica aumenta la quota non ionizzata e in caso di alcalosi respiratoria o metabolica viceversa. A livello cardiovascolare inducono effetti variabili, in particolare il tiopentale se a dosi elevate causa vasodilatazione periferica a causa della depressione del centro vasomotorio con accumulo di sangue nei tessuti e caduta improvvisa della pressione arteriosa, diminuzione del precarico e della gittata. Sono frequenti le aritmie dopo induzione con tiopentale. La caduta della pressione arteriosa e la riduzione della gittata possono ripercuotersi sulle condizioni del fegato e dei reni diminuendone la perfusione. Questa classe di farmaci inoltre ha degli effetti collaterali quali depressione fetale, istolesività, sequestro di globuli rossi nella milza. L'utilizzo dei barbiturici come sedativi e come farmaci per il mantenimento è stato soppiantato da farmaci più moderni e sicuri come i precedenti, solo il tiopentale viene utilizzato attualmente per il rapido onset e l'induzione dolce e rapida (Bufalari et al., 2012).

Mantenimento: Il mantenimento dell'anestesia generale viene effettuato attraverso l'uso degli anestetici inalatori, di farmaci iniettabili oppure di entrambi i tipi di farmaci. Nel primo caso parliamo di anestesia inalatoria e nel secondo di anestesia totale intravenosa (TIVA). Nel caso che vengano utilizzati entrambi i metodi

contemporaneamente possiamo parlare di anestesia parziale endovenosa (PIVA = ipnotici per entrambe le vie) o di anestesia bilanciata (ipnotici per via inalatoria e analgesici per via endovenosa). La TIVA è un'alternativa valida all'anestesia gassosa per procedure veloci e in ambienti che non sono dotati delle attrezzature necessarie per questo tipo di mantenimento, oppure per quelle procedure in cui l'anestesia gassosa non può essere usata come broncoscopie, tracheoscopie, laringoscopie (Kennedy & Smith, 2015). Inoltre la TIVA viene preferita alla gassosa in alcuni casi, considerando gli effetti nocivi degli agenti inalatori sul personale.

Gli anestetici inalatori vengono assorbiti dall'organismo attraverso il sistema respiratorio. Mediante la trachea e le sue diramazioni bronchiali, gli anestetici inalatori, devono prima raggiungere gli alveoli, attraversarne la parete e il contiguo endotelio capillare e raggiungere così il circolo sanguigno. Grazie alla circolazione polmonare, i farmaci vengono distribuiti dal cuore sinistro a tutti i tessuti normalmente raggiunti dalla circolazione arteriosa, ciascuno dei quali ne assorbe una certa quantità a seconda delle caratteristiche dell'anestetico.

Gli anestetici inalatori più utilizzati in medicina veterinaria sono isoflurano e sevoflurano. Entrambi i farmaci prima citati, garantiscono un'induzione rapida, un risveglio veloce e bassa tossicità; quindi vengono impiegati con frequenza nell'anestesia delle procedure chirurgiche più comuni, comprese le laparoscopie. Sul sistema cardiovascolare causano vasodilatazione dose-dipendente con conseguente ipotensione. Il sevoflurano tra i due è quello con minori ripercussioni a livello emodinamico. Vengono entrambi assorbiti ed eliminati essenzialmente attraverso i polmoni e quindi il loro metabolismo è quasi indipendente dalla funzionalità renale ed epatica. (Nannarone S, 2012).

L'anestesia totalmente intravenosa (TIVA) è una tecnica molto popolare in medicina umana e in medicina veterinaria è stata largamente impiegata in passato, soprattutto in ambito equino. Recentemente questa tecnica ha acquisito un rinnovato interesse in anestesia veterinaria, sia per i vantaggi che essa offre rispetto alle tecniche

inalatorie, sia grazie allo sviluppo di anestetici iniettabili, quali il propofol, che consentono un agevole controllo della profondità dell'anestesia ed una rapida ripresa (Beths et al., 2001; Ilkiw & Pascoe, 2003).

Inoltre il propofol è, attualmente, il farmaco commercializzato con le migliori caratteristiche per l'uso in TIVA, anche se, sotto la forte spinta che l'interesse per questa tecnica continua a dare, nuovi ipnotici dalle caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica sempre migliori, sono in fase di studio. Questi includono gli agonisti dei recettori per le benzodiazepine CNS7056 e JM-1232, i derivati dell'etomidate methoxycarbonyl-etomidate e il carboetomidate, gli analoghi del propofol PF0713 e fospropofol, e il THRX-918661/AZD3043 (Sneyd & Rigby-Jones, 2010).

Il propofol possiede molte delle proprietà ricercate nell'anestetico endovenoso ideale, come la rapida insorgenza dell'effetto, breve durata d'azione, elevata clearance, minima tendenza all'accumulo e minimi effetti collaterali (Miller, 1994). Infine la TIVA di propofol nei cani è però associata a un'ipotensione dose-dipendente a causa della riduzione della contrattilità miocardica e della resistenza vascolare sistemica (Pagel & Warltier, 1993; Nagashima et al., 2000).

Dopo aver descritto in breve i farmaci anestetici più utilizzati nella pratica veterinaria concentrandoci sulle caratteristiche a noi utili, per il mantenimento di una anestesia in per una chirurgia in laparoscopia, possiamo adesso soffermarci su quali siano i monitoraggi più utili in corso di laparoscopia.

1.3 Gestione intraoperatoria: Quali monitoraggi?

Come precedentemente detto, con l'induzione dello pneumoperitoneo si vanno a provocare modificazioni a livello emodinamico e respiratori, che in corso di laparoscopia è opportuno gestire attraverso un articolato monitoraggio.

I parametri che devono essere assolutamente valutati durante l'anestesia per questa tipologia di intervento chirurgico devono comprendere le variazioni emodinamiche ma in particolar modo la ventilazione. Uno dei principali monitoraggi è la misurazione della pressione arteriosa sistemica grazie ad un sistema invasivo. L'IBP (invasive blood pressure) ci permette di avere un valore preciso e misurato continuamente della pressione arteriosa, in più attraverso un trasduttore collegato al monitor, possiamo visualizzare il grafico dell'onda sfigmica e quindi vedere in tempo reale la pressione sistolica, diastolica e media. Le variazioni della pressione arteriosa possono essere rapidamente individuate, per questo la misurazione invasiva è indicata in soggetti sottoposti a variazioni emodinamiche. Inoltre la misurazione invasiva è più accurata della non invasiva, infatti fornisce dei valori anche in caso di ipotensione dove la non invasiva spesso fallisce. La valutazione dell'onda pressoria e della sua forma, consente ad un occhio esperto di stabilire il rapporto tra portata cardiaca e resistenze periferiche, rendendo ulteriormente utile la misurazione di questo parametro negli interventi in laparoscopia. La dilatazione addominale in seguito a insufflazione con CO₂ provoca uno stiramento della parete e dei vasi annessi, ma anche una pressione sugli organi e vasi addominali, provocando notevoli cambiamenti pressori visibili solo grazie all'impostazione di una IBP (Corletto, 2006).

Invece per avere le informazioni necessarie riguardo alla ventilazione, possiamo abbinare a un corretto monitoraggio strumentale una regolare valutazione dei gas ematici con emogasanalisi arteriosa.

Durante una chirurgia in laparoscopia è consigliato ventilare il paziente meccanicamente per essere certi che la pressione addominale sui campi polmonari e la diffusione della CO₂ attraverso i tessuti, date dallo pneumoperitoneo, non provochino una cattiva ventilazione data da una riduzione della compliance e dal rialzo della pressione parziale della CO₂ arteriosa. La scelta migliore in tali casi, è che l'attività respiratoria del paziente venga totalmente abolita mediante l'utilizzo di bloccanti neuromuscolari, e che quindi la ventilazione sia meccanica a supporto totale.

Grazie ad un ventilatore è possibile ottenere una ventilazione adeguata anche in assenza di attività respiratoria spontanea; è grazie all'impostazione di alcuni parametri quali flusso, volume tidalico e frequenza respiratoria, che diventa possibile ventilare a volume controllato. Interessante, per definire al meglio il risultato della nostra ventilazione, è la spirometria, ossia la capacità attraverso uno spirometro di misurare direttamente i volumi inspiratori ed espiratori. Attualmente le macchine anestesilogiche più avanzate permettono inoltre, la visualizzazione del grafico della spirometria, oltre al calcolo della compliance polmonare. Il mantenimento di un'adeguata compliance polmonare nel corso della nostra anestesia ci indica il grado di elasticità dei polmoni e della gabbia toracica e viene influenzata dalla elasticità degli alveoli, emerge quindi che in corso di laparoscopia sia un valore importante da monitorare. Infine è fondamentale che durante una chirurgia del genere vengano rispettate le pressioni a livello delle vie aeree, la pressione di picco e la pressione di plateau devono essere il limite che ci impone una corretta impostazione del ventilatore con il fine di preservare il paziente da barotraumi. Al centro del nostro studio compare la PEEP (pressione positiva a fine espirazione), ossia quella pressione che permane a livello alveolare a fine espirazione meccanica impedendo il collassamento dell'alveolo stesso e quindi l'insorgenza dell'atelettasia polmonare. L'atelettasia può essere prevenuta e trattata durante il periodo perioperatorio attraverso il polmone aperto approccio (OLA), che comporta manovre di reclutamento e l'applicazione della PEEP; questo riduce il rischio di sviluppare VILI (ventilator-induced lung injury) e di alterazioni nel rapporto di ventilazione/perfusione, inoltre va a migliorare la respirazione meccanica (Ferrando et al., 2012).

Un'altra tecnica utile a favorire la distribuzione del volume tidalico a livello del parenchima polmonare, è la pausa inspiratoria; questa consiste in una breve pausa a fine ispirazione dalla durata variabile che va ad incrementare la stesura uniforme delle forze dei gas ispirati sulla parete alveolare. La pausa inspiratoria collabora anche ad aumentare ulteriormente la pressione intratoracica, creando un'ulteriore possibilità di interferenza con l'apparato cardiocircolatorio.

1.4 Gestione della ventilazione in laparoscopia

La gestione della ventilazione durante chirurgia laparoscopica, come abbiamo detto in precedenza può avere delle difficoltà.

Sono infatti di notevole importanza il mantenimento dell'anidride carbonica di fine espirazione nei valori di range, non si deve sottovalutare la riduzione della compliance polmonare che si verifica né l'insorgenza di atelettasia polmonare.

La ventilazione ha la funzione di generare un flusso e un volume di gas freschi tale da consentire l'adeguato apporto di ossigeno e allo stesso tempo garantire l'allontanamento dell'anidride carbonica a livello polmonare.

Il volume minuto è definito come il volume di gas inspirato nell'arco di un minuto (volume tidalico x frequenza respiratoria) e questo parametro viene considerato adeguato quando riesce a garantire una normale pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2) e di ossigeno (PaO_2) nel sangue arterioso.

La PaCO_2 è il parametro più valido per stimare l'adeguatezza del Volume minuto in quanto la PaO_2 può essere influenzata da altri fattori indipendenti dal volume minuto (es. concentrazione di ossigeno inspirato >0,21).

La depressione cardio-vascolare, spesso indotta dai farmaci anestetici, può altresì influenzare la perfusione polmonare e quindi influenzare il rapporto tra ventilazione e perfusione (V_a/Q) a livello alveolare, con conseguente alterazione dello scambio gassoso. Fattori quali il tipo di chirurgia (addominale craniale, toracica, laparoscopica) e le caratteristiche cliniche del paziente (obesità, patologie respiratorie preesistenti) possono ulteriormente inficiare la funzionalità respiratoria. In corso di anestesia generale si può quindi comunemente osservare un certo grado di ipoventilazione alveolare, caratterizzato dall'aumento della PaCO_2 fino, in alcuni casi, all'apnea. Nel cane e nel gatto si riscontrano regolarmente riduzione della capacità funzionale residua (CFR) e formazione di atelettasia polmonare, associate a un'alterazione più o meno importante del V_a/Q , specie quando si somministrano alte

concentrazioni di O₂ inspirato (FiO₂). Le indicazioni assolute per ricorrere all'assistenza meccanica alla ventilazione durante l'anestesia sono l'apnea, l'impiego di bloccanti neuromuscolari, chirurgia a torace aperto, gravi patologie polmonari (edema polmonare, ALI/ARDS) e altre situazioni o patologie che in genere riducono la compliance toracica e/o polmonare (Pneumotorace, versamento pleurico, ernia diaframmatica, gravidanza, obesità, masse addominali, pneumoperitoneo e posizione di Trendelenburg).

In particolare ricordiamo che la ventilazione meccanica è indicata in caso di aumento della pressione intracranica, condizioni legate alla tecnica anestesiológica e durata dell'anestesia sopra le 1,5/2 ore.

Ventilazione meccanica a volume controllato

In corso di ventilazione meccanica, la pressione applicata all'apertura delle vie aeree del paziente (Pao) comprende la pressione generata dal ventilatore (Pappl) più la pressione generata dalla contrazione dei muscoli respiratori del paziente (Pmus) sulla base della seguente equazione:

$$P_{mus} + P_{appl} = (\text{flusso} \times \text{resistenza}) + (\text{volume} \times \text{elastanza})$$

In base al contributo fornito dal paziente (Pmus) alla pressione totale applicata all'apertura delle vie aeree, si possono distinguere le diverse modalità di ventilazione meccanica: a supporto ventilatorio totale o parziale.

Nel primo caso l'attività respiratoria del paziente viene completamente abolita anche mediante l'impiego di bloccanti neuromuscolari e il ventilatore impone flusso, volume e/o pressione del ciclo respiratorio.

Nel secondo caso, l'attività del paziente viene totalmente o parzialmente preservata e il ventilatore fornisce soltanto un supporto di volume, flusso e pressione stabiliti, in risposta agli stimoli che provengono dal paziente. Il paziente è quindi in grado di determinare la frequenza respiratoria e, in alcuni casi, anche la durata del tempo inspiratorio ed espiratorio.

L'inspirazione a pressione positiva, in qualsiasi modalità di ventilazione meccanica, è caratterizzata da tre variabili:

- Trigger

Fattore che determina l'inizio dell'atto inspiratorio e può identificarsi nel tempo come nel caso della ventilazione controllata, oppure in una variazione di flusso o pressione generata dallo sforzo inspiratorio del paziente, nel caso di ventilazione assistita.

- Limite

Fattore che regola la somministrazione di gas durante l'atto inspiratorio e può essere la somministrazione di un determinato volume o il raggiungimento di una determinata pressione delle vie aeree.

- Ciclo

Fattore che determina la durata dell'atto inspiratorio, con il passaggio dalla fase inspiratoria a quella espiratoria. I fattori che determinano il ciclo del ventilatore possono essere il tempo o il raggiungimento di un limite di flusso o di pressione (Staffieri & Moens, 2012).

Definizioni di base e PEEP

Il volume tidale (VT) preimpostato consiste nella quantità di aria che entra nei polmoni ad ogni atto respiratorio, e viene espresso in mL o in L. La frequenza respiratoria (FR) è il ciclo di atti respiratori che avviene in un minuto. Chiamiamo volume minuto invece, il volume totale di aria inspirata in un minuto ($VT \times FR$) (Waugh et al., 2007).

Durante la ventilazione a pressione positiva la pressione misurata dal manometro aumenta progressivamente fino a raggiungere la massima pressione di fine inspirazione. Questa pressione è il picco di pressione inspiratoria (PIP) ed è la somma della pressione necessaria a superare la resistenza delle vie aeree (transairway pressure=PTA) e la pressione necessaria per distendere gli alveoli (PA) (Pilbeam et al., 2006).

La pressione di plateau (Pplat) è invece la pressione delle vie aeree prossimali, cioè, la pressione di plateau misurata in bocca alla fine della pausa inspiratoria. Alla fine dell'atto inspiratorio si ha una fase, mostrata in Figura 2.1, in cui il flusso di gas si arresta e la pressione in bocca è uguale alla pressione media all'interno alveoli (Pilbeam et al., 2006).

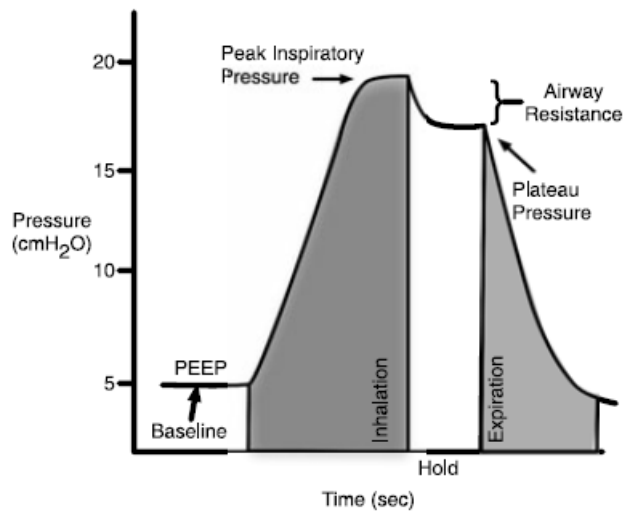


Figura 1.1 grafico tempo-pressione che illustra la fase inspiratoria di un atto respiratorio a pressione positiva, dalla pressione di base alla PIP. In questo grafico viene rappresentata anche la fase in cui viene raggiunta la Pplat(hold) e la fase espiratoria. (Modified from Pilbeam, Cairo Mechanical Ventilation Physiological and Clinical Applications. Fourth ed, Mosby Inc;)

La Pplat viene considerata come il risultato dell'interazione tra il volume di gas all'interno degli alveoli e l'elasticità di questi, in associazione alla pressione di ritorno del tubo di plastica del ventilatore. Si tratta di una approssimazione della PA che non può essere misurata direttamente. La Pplat è stata utilizzata al posto della PA per valutare la resistenza delle vie aeree (R_{aw}) e la compliance statica del sistema respiratorio (C_{rs}) (Pilbeam et al., 2006).

La pressione con cui viene avviato un respiro con il ventilatore viene chiamata pressione di base (Pilbeam et al., 2006).

La pressione basale può essere zero (atmosferica) o positiva. Una pressione positiva di base viene definita come Pressione positiva di fine

espirazione (PEEP) nella ventilazione meccanica a pressione positiva, oppure viene chiamata pressione positiva delle vie aeree continua (CPAP) quando il paziente respira spontaneamente .

La CPAP si riferisce al mantenimento di un certo livello di pressione positiva delle vie aeree, sia in fase di inspirazione e che di espirazione (Pilbeam et al., 2006).

La PEEP può essere estrinseca e intrinseca: PEEP Estrinseca (PEEPe) si riferisce alla PEEP intenzionalmente stabilito dall'operatore attraverso la manipolazione delle impostazioni del ventilatore .

PEEP intrinseca (PEEPI), comunemente denominato auto-PEEP, non è impostata dall'operatore e si verifica quando l'aria viene inavvertitamente intrappolata nella vie respiratorie (Pilbeam et al., 2006).

L'Auto-PEEP si verifica in genere con brevi tempi di espirazione, ventilazione high minute, e in quei pazienti con aumento della resistenza delle vie aeree con conseguente collasso delle piccole vie prima che l'espirazione si sia completata (Pilbeam et al., 2006; Oakes et al., 2008).

Tra le condizioni cliniche che possono portare ad auto-PEEP secondaria all'aumento della resistenza delle vie aeree, va inclusa anche la dimensione ridotta del tubo endotracheale, broncospasmo, aumento delle secrezioni mucose ed edema (Pilbeam et al., 2006).

La PEEP può incrementare l'ossigenazione arteriosa mediante la riespansione degli alveoli atelettasici e il miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione. Il reclutamento alveolare, definito come la quantità di tessuto polmonare non ventilato che viene reclutato dopo l'applicazione della PEEP, determina una distribuzione più omogenea del volume tidale e l'aumento della CFR. Inoltre l'applicazione della PEEP induce una redistribuzione dei fluidi polmonari dallo spazio alveolare a quello perivascolare e migliora il V_a/Q_a deviando il flusso di sangue dalle regioni di shunt a quelle normoareate. Tutti questi effetti sono condizionati dalla possibilità che la PEEP vada a reclutare degli alveoli atelettasici. Tuttavia può accadere che la PEEP applicata non si distribuisca nelle zone atelettasiche, bensì in quelle già distese, determinando un grado variabile di sovra distensione alveolare. Questa

situazione determina un aumento dello spazio morto alveolare (alveoli ventilati ma non perfusi), con conseguente aumento della PaCO_2 , mentre la PaO_2 subisce solo un leggero miglioramento o addirittura peggioramento a causa delle alterazioni emodinamiche indotte dalla PEEP. La PEEP ha inoltre effetti sulla meccanica respiratoria e in particolare sulla compliance che può essere aumentata (segno di reclutamento alveolare), può rimanere invariata ma può anche ridursi in caso di sovradistensione alveolare. La PEEP ha effetti anche sull'emodinamica riducendo il ritorno venoso al cuore destro, aumentando il post-carico del ventricolo destro, riducendo la compliance e la contrattilità ventricolare. Nei pazienti con funzionalità cardiaca nella norma, la conseguenza principale dell'aumento della pressione intratoracica è la riduzione del ritorno venoso e, di conseguenza, della gittata cardiaca. A causa della riduzione del precarico del ventricolo destro, prima dell'applicazione della PEEP è fondamentale avere un adeguato volume circolante, per prevenire il calo dell'output del ventricolo destro. Nei pazienti con scarsa funzionalità del ventricolo sinistro o insufficienza cardiaca congestizia, l'aumento della pressione intratoracica riduce la pressione trans murale del ventricolo sinistro diminuendone il lavoro e migliorandone la funzionalità. In questi pazienti la gittata cardiaca è relativamente insensibile al calo del ritorno venoso, poichè il volume diastolico è elevato.

La pausa inspiratoria costituisce un'altra tecnica utile a favorire la distribuzione del volume tidale nel parenchima polmonare e consiste in una breve pausa a fine espirazione della durata variabile seconda del tipo di ventilatore impiegato e delle scelte dell'operatore. Il principale svantaggio della pausa inspiratoria è costituito dall'interferenza con l'apparato cardiocircolatorio, legata all'aumento della pressione intratoracica (Staffieri & Moens, 2012).

1.5 Gestione post-operatoria del paziente sottoposto a laparoscopia

La decisione di utilizzare o meno l'approccio laparoscopico dipende dal fatto che le conseguenze dello pneumoperitoneo descritte nelle sezioni precedenti, siano controbilanciate da molteplici vantaggi postoperatori.

In contrasto con la laparotomia, il recupero dopo una laparoscopia è più rapido, è riportata una maggiore sensazione di benessere e inoltre si ha minor incidenza per quanto riguarda la deiscenza della ferita, formazione infezioni e ernie, aderenze dato che gli organi non vengono esposti.

Al King's College di Londra è stato condotto uno studio coordinato da *Harold Erris* su 30000 persone sottoposte ad intervento chirurgico laparotomico ed ha rilevato che un terzo di esse ha presentato nei dieci anni successivi all'intervento gravi problemi connessi alla formazione di aderenze. Le conseguenze dei fenomeni aderenziali sono comunque molto meno evidenti nel paziente veterinario rispetto a quello umano e rappresentano spesso un reperto occasionale rilevato solo all'atto di un ulteriore intervento chirurgico eseguito per altri motivi. Sicuramente, la presenza di aderenze, rappresenta una notevole complicanza nel momento di esecuzione del nuovo intervento chirurgico.

Dolore

Precedentemente è stato anticipato quanto la tecnica laparoscopica apporti un minor dolore intraoperatorio e postoperatorio rispetto alla tecnica open. Uno studio condotto da Davidson, Moll e Payton ha riscontrato che la tecnica laparoscopica effettuata su 16 cagne è significativamente più prolungata (69 minuti per la open e 120 minuti per la laparoscopica) e associata a maggiori complicazioni, ma a minor dolore rispetto a quella standard a cielo aperto eseguita su 18 cagne, grazie all'utilizzo della scala del dolore rilevata a 0, 2, 8 e 24 ore dopo l'intervento (Davison et al., 2004). Anche altri studi hanno dimostrato che la procedura laparo-assistita è risultata più lunga ma causa minor dolore della open (Hancock et al., 2005) .

Soffermandoci sul dolore postoperatorio, la laparoscopia consente una significativa riduzione di quest'ultimo e quindi del consumo di analgesici, tuttavia l'intensità del dolore causato non va sottovalutata. La natura del dolore varia quindi a seconda della tecnica chirurgica utilizzata. In medicina umana dopo una laparotomia, i pazienti

percepiscono di più il dolore parietale (parete addominale), mentre dopo una laparoscopia, i pazienti riferiscono anche dolore viscerale (ad esempio coliche ,colecistectomia, spasmo pelvico, legatura delle tube) (Joris et al., 1992) e dolore alla punta della spalla risultante da irritazione diaframmatica (Sharp et al., 1982).

Un'altra causa di dolore post operatorio sono i residui di CO₂ rimanenti dallo pneumoperitoneo, quindi un'attenta e completa desufflazione permette di evitare questo tipo di stimolo dolorifico. L'insufflazione è una delle fasi più delicate in corso di laparoscopia e si può infatti incorrere in alcuni errori quali: insufflazione di organi addominali, enfisema sottocutaneo nel caso in cui lo strumento non raggiunga la cavità addominale ma rimanga incastrato nel sottocute oppure, in casi più gravi, si può causare pneumotorace in seguito alla rottura del diaframma o alla rottura alveolare data da una eccessiva pressione addominale sui lobi polmonari.

La somministrazione preoperatoria di farmaci oppiacei e anti-infiammatori non steroidei (FANS) diminuisce il dolore (Ding Y et al., 1992). Da questi dati si vince l'importanza di una adeguata analgesia pre, intra e post-operatoria.

Disfunzione polmonare

Rispetto alla laparotomia, per quanto riguarda la funzionalità polmonare, i risultati ottenuti dopo una laparoscopia sono migliori e il recupero è nettamente più rapido (Wahba et al., 1995). In medicina umana, nei pazienti anziani, obesi, fumatori il recupero della funzionalità polmonare è più lento e si nota una riduzione dei volumi espiratori, anche se la situazione nel complesso risulta comunque migliore nelle laparoscopie rispetto alle laparotomie (Joris, 2005).

Nausea e vomito postoperatorio

La laparoscopia è spesso associata ad alcune situazioni di malessere nel post-operatorio, che possono persistere per più di 48 ore e che quindi possono significativamente ritardare le dimissioni del paziente. Oltre al dolore viscerale e parietale, in medicina umana, i malesseri più riscontrati sono cefalea, mal di gola (in caso di intubazione endotracheale), nausea e vomito.

Nausea e vomito postoperatori (PONV) è uno dei principali effetti collaterali dopo laparoscopia (40% al 75% dei pazienti) (Joris, 2005) ed è il fattore più importante per determinare la durata del ricovero dopo l'anestesia.

La nausea e il vomito postoperatorio possono derivare dalla stimolazione della chemoreceptor trigger zone (CTZ), dalla stimolazione vestibolococleare, dalla stimolazione locale a livello gastrointestinale, oppure dal rilascio di dopamina che va a stimolare la CTZ. Un'altra possibile causa è l'ischemia gastrointestinale causata dalle chirurgie addominali.

La somministrazione di ossigeno supplementare può ridurre il rischio di PONV diminuendo il rilascio di dopamina e diminuendo gli effetti negativi delle ischemie intestinali causate dalla chirurgia addominale. Tuttavia, alcuni studi non hanno identificato un effetto positivo del 80% ossigeno e non esistono segnalazioni della diminuzione dell'incidenza di PONV (Ferrando et al., 2012).

Gli oppioidi intraoperatori possono aumentare l'incidenza di PONV, invece il mantenimento dell'anestesia con propofol può marcatamente ridurre l'elevata incidenza di questi effetti collaterali.

Somministrazione intraoperatoria di droperidolo e l'uso di ondansetron sembrano essere utili nella prevenzione e nel trattamento di questi effetti collaterali.

CAPITOLO 2

ALTERAZIONI DELLA MECCANICA RESPIRATORIA IN CORSO DI LAPAROSCOPIA

2.1 Alterazioni dovute allo pneumoperitoneo

Le chirurgie in laparoscopia vengono generalmente effettuate in seguito all'insufflazione intra-addominale con anidride carbonica che causa un aumento della pressione intraddominale. L'incremento della pressione intraddominale induce uno spostamento craniale del diaframma con una conseguente compressione dei lobi polmonari più caudali; causando la chiusura delle piccole vie respiratorie e atelettasia portando a un calo della compliance polmonare (Georges, 2006).

La distendibilità (indicata generalmente con il termine inglese compliance) è definita come l'aumento di volume polmonare causato da un incremento unitario di pressione transpolmonare (sempre che il tempo a disposizione per raggiungere questo equilibrio sia sufficiente) (Guyton, 2006).

La compliance può essere

- dei polmoni (compliance polmonare)
- del torace (compliance toracica)
- dell'insieme di torace e polmoni (compliance del sistema respiratorio)

Quella che può essere misurata, in maniera non invasiva, durante l'anestesia clinica, è la compliance totale del sistema respiratorio. Questa è prevalentemente influenzata dalle proprietà elastiche degli alveoli. L'unità di misura impiegata è ml/cmH₂O e viene calcolata come

il rapporto tra volume tidale e la differenza tra la pressione di fine inspirazione e quella di fine espirazione o, nel caso in cui non si applichi una pressione di fine espirazione, la pressione a fine inspirazione.

La compliance aumenta all'aumentare della taglia dell'animale. Per questo motivo sarebbe meglio prendere in considerazione la compliance normalizzata per il peso corporeo (compliance/peso corporeo in kg), detta *compliance specifica*, che varia tra 0,5 e 2 ml/cmH₂O/kg. Idealmente la compliance andrebbe misurata in condizioni di assenza di flusso poiché questo genera pressione nelle vie aeree, pressione legata alla resistenza e non realmente alla distensione dei polmoni e della gabbia toracica (compliance statica).

La *compliance dinamica* è una misurazione più facile. Viene calcolata considerando la pressione di picco delle vie aeree a fine inspirazione assumendo che il flusso sia nullo per un tempo brevissimo a fine inspirazione. La compliance dinamica viene calcolata automaticamente a ogni atto respiratorio e visualizzata graficamente mediante le curve pressione-volume e flusso-volume (Moens & Staffieri, 2012).

La diminuzione della compliance toracopolmonare durante chirurgia laparoscopica, è pari al 30-50% nel paziente sano (Bardoczky et al., 1993), obeso (Dumont et al., 1997) e nei pazienti con stato ASA III-IV anche se la forma del loop pressione-volume non cambia. Generalmente dopo l'induzione dello pneumoaddome, la compliance viene mantenuta costante senza essere influenzata dal posizionamento del paziente (Dumont et al., 2001) né dalla gestione ventilatoria che si apporta per evitare l'ipercapnia intraoperatoria. Inoltre viene ovviamente a verificarsi una riduzione della capacità funzionale residua a causa dell'innalzamento del diaframma (Mutoh et al., 1992) e un innalzamento della pressione delle vie aeree. Tutta via in pazienti umani senza patologie cardio-vascolari è stato visto che, con una pressione intra-addominale di 14 mmHg e il paziente in posizione di Trendelenburg o di Anti-Trendelenburg con inclinazione di 10-20 gradi; non si verificano significative modificazioni dello spazio morto fisiologico e dello shunt (Tan et al., 1992).

Lo pneumoperitoneo ottenuto grazie all'insufflazione di CO₂, provoca l'aumento della pressione parziale di anidride carbonica arteriosa (PaCO₂). La PaCO₂ aumenta progressivamente per raggiungere un plateau dopo 15-30 minuti dall'inizio dell'insufflazione, e questo è stato visto durante laparoscopie ginecologiche in Trendelenburg (Mullet et al., 1993) e in colecistectomie laparoscopiche in anti-trendelenburg (Nyarwaya et al., 1994). Inoltre si consiglia per questi interventi una ventilazione meccanica e non spontanea, se non per procedure molto brevi. Questo perchè un organismo in anestesia generale con respirazione spontanea non riesce a limitare l'ipercapnia in maniera sufficiente con il solo aumento del lavoro respiratorio, considerando anche la ridotta compliance toracopolmonare in corso di pneumoaddome (Kenefick et al., 1987).

La capnografia e la pulsossimetria possono offrirci un monitoraggio affidabile della PaCO₂ e della saturazione arteriosa di ossigeno dell'emoglobina. Durante lo pneumoperitoneo è stato visto che i valori medi ($\Delta a\text{-ETCO}_2$) della PaCO₂ e della tensione di anidride carbonica a fine espirazione non cambiano in modo significativo, ma che si hanno invece delle regolari varianti per quanto riguarda i dati individuali dei pazienti (McMahon et al., 1993). Entrambi i valori aumentano in particolare in pazienti ASA II-III (Wittgen et al., 1991) e, nello specifico, sono stati documentati aumenti significativi in pazienti con patologie croniche ostruttive (Fitzgerald et al., 1992) e in bambini con cardiopatia congenita cianotica (Wulkan et al., 2001).

Durante pneumoperitoneo con CO₂, l'aumento del PaCO₂ può essere multifattoriale: assorbimento di CO₂ dalla cavità peritoneale, compromissione della ventilazione polmonare e della perfusione da fattori meccanici come la distensione addominale, la posizione del paziente e il volume tidale utilizzato per la ventilazione meccanica; la depressione della ventilazione data dagli anestetici e, infine, in caso di respirazione spontanea durante l'intervento. L'incremento della PaCO₂ può avvenire anche in seguito a eventi accidentali quali insufflazione di CO₂ in torace e nel sottocute (Joris, 2005).

Possiamo dire che l'osservazione di un aumento della PaCO_2 quando viene utilizzata CO_2 per indurre pneumoaddome, è dovuto principalmente all'assorbimento del gas, piuttosto che essere causato dalle ripercussioni meccaniche sulla ventilazione date dall'aumento della pressione intraddominale (Bongard et al., 1993; Rademaker et al., 1994; Rademaker et al., 1995).

L'assorbimento di un gas dalla cavità peritoneale dipende dalla sua diffusibilità, dall'area di assorbimento e dalla perfusione delle pareti di detta cavità. Dato che la diffusibilità della CO_2 è elevata, l'assorbimento di CO_2 nel sangue è altrettanto elevato e quindi si ha un successivo aumento della PaCO_2 . L'incremento della pressione parziale arteriosa di anidride carbonica è però limitato e questo può essere imputato alla capacità del corpo di incamerare di CO_2 (Nunn, 1993) ma anche da un'alterata perfusione locale causata dall'aumento della pressione intra-addominale (Lister et al., 1994). Nel corso della desufflazione, la CO_2 accumulata nei vasi capillari peritoneali collassati raggiunge la circolazione sistemica, portando ad un transitorio aumento della PaCO_2 e del volume di CO_2 espirato (VCO_2).

Lister e colleghi hanno studiato la relazione tra VCO_2 e la pressione della CO_2 intraperitoneale insufflata nei suini. Per una IAP fino a 10 mm Hg, l'aumento della VCO_2 spiega l'aumento della PaCO_2 . A più alta IAP, si ha la continua ascesa della PaCO_2 senza un corrispondente aumento della VCO_2 risultante da un allargamento dello spazio morto respiratorio, come risulta da un aumento del gradiente $\Delta a\text{-ETCO}_2$ (Lister et al., 1994).

Se la ventilazione controllata non viene adattata in risposta al maggiore spazio morto, la ventilazione alveolare diminuirà e la PaCO_2 aumenterà. In pazienti sani, l'assorbimento di CO_2 dalla cavità addominale rappresenta il principale (o l'unico) meccanismo responsabile di aumento della PaCO_2 (Andersson et al., 2002), ma nei pazienti con problemi cardiorespiratori, le modifiche ventilatorie contribuiscono in modo significativo ad incrementare PaCO_2 (Wittgen et al., 1991).

Anche se un aumento PaCO_2 può essere ben tollerato dai pazienti giovani, altrimenti sani, un livello di ipercapnia accettabile non è stato

determinato e probabilmente varierà secondo lo stato fisico del paziente. È saggio mantenere la PaCO₂ entro i valori fisiologici regolando la ventilazione meccanica controllata.

Salvo che in circostanze particolari, come enfisema sottocutaneo da insufflazione errata con CO₂, la correzione dell'aumento della PaCO₂ può essere facilmente raggiunta con l'incremento del 10%-25% della ventilazione alveolare.

2.2 Alterazioni dovute al posizionamento del paziente

L'induzione dello pneumo-addome durante le procedure laparoscopiche provoca alterazioni fisio-patologiche a livello polmonare che vengono addizionate alle alterazioni provocate dal posizionamento del paziente.

Le chirurgie laparoscopiche hanno come caratteristica quella di essere affiancate da un potente aiuto: quello dato dalla gravità. Durante questo tipo di chirurgie, la posizione del paziente e lo spostamento di quest'ultimo risultano fondamentali, perché provocano lo spostamento i visceri che, a volte, possono limitare la visibilità del campo operatorio.

La posizione di Trendelenburg è la posizione più utilizzata per le chirurgie addominali in laparoscopia e consiste in una modifica della posizione supina, dove il paziente viene disposto con la porzione craniale del corpo inclinata più in basso rispetto a quella caudale. La posizione di Trendelenburg sposta i visceri in senso craniale e viene utilizzata, come specificato sopra per migliorare la visibilità durante chirurgia addominale in laparoscopia, ma anche per aumentare il ritorno venoso dopo anestesia spinale, per aumentare il volume di sangue a livello centrale così da facilitare l'incannulamento della giugulare o della succlavia. Questa posizione aumenta la pressione venosa centrale, la pressione intracranica e intraoculare, il lavoro del miocardio, la pressione venosa polmonare e va a diminuire la compliance polmonare e la capacità funzionale residua (Tolksdorf et al., 1992).

La posizione sopra descritta provoca alterazioni a livello sia respiratorio che emodinamico e, per quanto riguarda la respirazione, come risultato principale ottiene lo sviluppo dell'atelettasia polmonare. Inoltre la posizione di Trendelenburg provoca la riduzione della capacità funzionale residua, del volume polmonare totale e della compliance. Questi cambiamenti sono marcati soprattutto nel paziente obeso, anziano, o debilitato; al contrario nel paziente sano, non sono state dimostrate alterazioni significative (Wilcox et al., 1988). La posizione head-up (anti-Trendelenburg) è generalmente considerata più favorevole per la respirazione (Wilcox et al., 1988; Lumb et al., 19991). Concludendo le variazioni di posizione del paziente durante la laparoscopia vanno ad indurre solo minime alterazioni sullo scambio dei gas a livello alveolare (Nyarwaya et al., 1994; Ciofolo et al., 1990) e sulla compliance toraco-polmonare (Rauh et al., 2001).

2.3 Ventilazione, diffusione e perfusione polmonare

La ventilazione è il flusso di aria che si muove all'interno della zona di conduzione (spazio morto anatomico) e attraverso la zona di scambio, mediante i cicli respiratori che prevedono una fase inspiratoria ed una fase espiratoria. Queste fasi causano le variazioni di dimensioni della cavità toracica e conseguentemente del volume polmonare.

Il metodo che permette lo studio dei volumi polmonari è detto spirometria e il grafico che ne deriva è detto spirogramma. Quest'ultimo permette di distinguere quattro diversi volumi polmonari e altrettante differenti capacità polmonari.

I volumi polmonari sono:

- *Volume Corrente o volumetidalico (VT)*: quantità d'aria che viene mobilizzata con ciascun atto respiratorio non forzato (10-12 ml/kg di peso corporeo).
- *Volume di Riserva Inspiratorio(VRI)*: quantità massima di aria che, dopo un'inspirazione normale, può essere ancora introdotta nei polmoni forzatamente.
- *Volume di Riserva Espiratorio(VRE)*: quantità massima di aria che, dopo un'espirazione normale, può essere ancora espulsa con un'espirazione forzata.

- *Volume Residuo(VR)*: è l'aria che resta nei polmoni dopo un'espirazione forzata. La presenza del volume residuo nei polmoni è dovuto alla particolare forma alveolare (poliedrica) e alla presenza del tensioattivo, il quale evita il collasso degli stessi. Durante l'espirazione, i bronchioli respiratori, tendono a collassare a causa della pressione esterna positiva che si crea per la retrazione del torace, mentre gli alveoli tornano al volume iniziale lentamente, mantengono la loro struttura e intrappolano l'aria. La presenza di tale aria consente agli scambi gassosi di continuare anche nelle pause respiratorie, mantenendo così costanti concentrazioni di ossigeno e di anidride carbonica nel sangue.

Le capacità polmonari invece sono somme di due o più volumi, esse sono:

- *Capacità Vitale(VC)*: somma del Volume Corrente, più quello di Riserva Inspiratorio e quello di Riserva Espiratorio ($VC = VT + VRE + VRI$). È la massima quantità di aria che può essere mobilizzata in un singolo atto respiratorio, partendo da una inspirazione forzata massimale e arrivando ad una espirazione forzata massimale.
- *Capacità Polmonare Totale(TC)*: somma della Capacità Vitale più il Volume Residuo ($TC = VC + VR$), è la massima quantità di aria che può essere contenuta nei polmoni.
- *Capacità Inspiratoria (IC)*: somma del Volume Corrente più il Volume di Riserva Inspiratorio ($IC = T + VRI$). È la quantità massima di aria che si può inspirare partendo da una normale espirazione.
- *Capacità Funzionale Residua (CFR)*: somma della Riserva Espiratoria e del Volume Residuo ($CFR = VRE + VR$). È la quantità di aria che resta nel nostro apparato respiratorio dopo una normale espirazione. La CFR è il punto in cui si instaura un equilibrio fra le forze elastiche del polmone che tendono verso il mediastino e quelle della gabbia toracica, generate dal tono dei muscoli respiratori che spingono verso l'esterno. Gravidanza,

obesità, posizione supina e anestesia riducono la CFR. In medicina è di notevole interesse conoscere il volume che corrisponde alla CFR poiché rappresenta un volume di riserva di ossigeno a cui l'organismo può ricorrere in situazioni di blocco respiratorio e contribuisce a mantenere abbastanza costante la composizione dell'aria alveolare. La sua diminuzione induce a modificazioni della distribuzione dell'aria nei polmoni e questo causa l'instaurarsi di zone poco ventilate anche se normalmente perfuse (Clement, 2009).

Il volume di aria che entra negli alveoli non partecipa tutto agli scambi gassosi, una parte rimane nello spazio morto e l'altra parte partecipa alla ventilazione alveolare (VA). Lo spazio morto (VD) comprende quelle aree in cui non possono avvenire scambi gassosi, e a tal proposito distinguiamo uno spazio morto anatomico (volume d'aria che rimane nella zona di conduzione) e uno spazio morto fisiologico (alveoli non perfusi ma ben ventilati o viceversa).

Il VT è quindi dato dalla somma tra VD e VA (inteso come volume dei gas alveolari compresi nel volume tidale e non il volume totale dei gas alveolari nei polmoni) e in questo modo posso ottenere il VA sottraendo il VD al VE ($VT \times FR$). Aumentando il VT si riduce la porzione di VD occupata a ogni atto respiratorio. Inoltre è possibile calcolare il VA in soggetti normali attraverso la concentrazione di CO_2 nei gas espirati. Dato che nello spazio morto anatomico non ci sono scambi gassosi, non c'è CO_2 a fine espirazione dato che quest'ultima deriva dai gas alveolari. Nei soggetti sani la PCO_2 dei gas alveolari e del sangue arterioso sono virtualmente uguali, quindi la PCO_2 può essere usata per valutare la ventilazione alveolare. La relazione tra ventilazione alveolare e PCO_2 è di cruciale importanza. Se la VA è dimezzata e la produzione di CO_2 rimane invariata, la PCO_2 a livello alveolare e arterioso sarà il doppio (West, 2005).

Inoltre la ventilazione polmonare si differenzia in base alla regione, infatti durante la ventilazione spontanea le regioni dipendenti (sottostanti) sono meglio ventilate. In stazione bipodale le zone dorsali

sono meno ventilate e in stazione quadrupedale, in anestesia e in decubito le zone più ventilate sono quelle dorsali.

Un'altra cosa da tenere a mente per capire tale meccanismo è la presenza di un gradiente verticale della pressione intrapleurica, che risulta essere più subatmosferica nella porzione dorsale del torace rendendo tale parte più distendibile e meno elastica. Nei soggetti in stazione, pertanto, l'aria entra più facilmente nelle regioni più distendibili, mentre nell'animale in decubito si riduce il volume polmonare e il gradiente della pressione intrapleurica diventa positivo, così che nel polmone inferiore alcune vie aeree periferiche si possono chiudere. Gli effetti posturali, che sono dovuti alla forza di gravità possono essere quantificati in una riduzione del 5-10% della capacità funzionale residua (CFR) (Fonda, 2012).

Alla base degli scambi gassosi che avvengono attraverso la membrana alveolo capillare poniamo il concetto di diffusione, inteso come il trasferimento dei gas attraverso quest'ultima. Secondo la legge di Fick la diffusione attraverso un tessuto è proporzionale all'area del tessuto e alla differenza nella pressione parziale tra i due lati, e inversamente proporzionale allo spessore del tessuto. In relazione a questa legge il polmone ha un'enorme area di scambio gas-sangue e uno spessore minimo (0,3 mm), quindi è un tessuto ideale per la diffusione. Inoltre il tasso di diffusione è proporzionale alla costante di diffusione che dipende dalle proprietà del tessuto e dei gas che partecipano agli scambi. La costante di diffusione è proporzionale alla solubilità del gas e inversamente proporzionale alla radice quadrata del suo peso molecolare. Infatti la CO_2 diffonde 20 volte più rapidamente dell' O_2 attraverso i tessuti, perché ha solubilità più alta ma peso molecolare simile (West, 2005).

Quando un globulo rosso entra all'interno di un capillare polmonare di un alveolo che contiene gas esterni (come CO o N_2O) avviene pertanto la diffusione fino ad arrivare all'equilibrio e ciò avviene ad una certa velocità.

In particolare il raggiungimento dell'equilibrio tra gas alveolare e sangue dipende dal legame del gas con l'Hb (emoglobina), ed è tanto più ritardato quanto più alta è l'affinità dell'Hb per il gas.

Per gas come N₂O, che non si legano all'Hb, l'equilibrio è raggiunto molto velocemente, e lo scambio gassoso risulta limitato dalla perfusione.

Per gas come CO, che hanno un'altissima affinità per Hb, l'equilibrio non viene raggiunto durante il tempo di transito. Lo scambio si dice pertanto limitato dalla diffusione.

Per gas come l'O₂ il trasferimento è normalmente perfusione limitato e può diventare diffusione-limitato in alcune patologie polmonari.

In condizioni fisiologiche a riposo, l'equilibrio viene raggiunto in 1/3 del tempo di transito del sangue nei capillari polmonari. Ciò è legato al fatto che in condizioni fisiologiche normali la PO₂ a livello alveolare è di circa 100 mm Hg mentre normalmente quella all'inizio dei capillari polmonari è di circa 40 mm Hg e la differenza di PO₂ fra il gas alveolare e la porzione terminale del capillare polmonare risulta differire di pochissimi mm di Hg.

Può diventare diffusione-limitato per alterazione della membrana respiratoria infatti un modesto ispessimento porterà ad avere il raggiungimento dell'equilibrio in un tempo maggiore; un notevole ispessimento della membrana respiratoria impedirà il raggiungimento dell'equilibrio nel tempo di transito del sangue nei capillari polmonari.

Durante l'esercizio fisico intenso, la PO₂ venosa è bassa (aumentato consumo di O₂ a livello muscolare) mentre la PO₂ alveolare è aumentata (iperventilazione). Il ΔP maggiore e l'incremento dell'area della superficie di scambio, per maggior reclutamento di capillari, determinano un aumento della diffusione, con conseguente raggiungimento dell'equilibrio in un tempo di transito del sangue, che è ridotto a causa dell'aumentata velocità di flusso che si verifica in queste condizioni.

Se invece si riduce la PO₂ a livello alveolare, ad esempio ad alta quota, fino a valori di PO₂ di 50 mmHg, sebbene la PO₂ all'inizio del capillare polmonare sia di soli 20 mmHg la differenza fra le pressioni parziali si riduce notevolmente: da 60 mmHg a soli 30 mmHg. L'O₂ pertanto

diffonde più lentamente. Se a ciò associamo esercizio fisico e quindi un passaggio di sangue più rapido a livello dei capillari polmonari, l'ossigenazione dei globuli rossi non risulterà adeguata.

Per gas come la CO_2 la diffusione risulta perfusione limitata, in modo analogo all' O_2 (West, 2005).

La CO_2 viene continuamente prodotta dall'organismo trasportata dal sangue negli alveoli e continuamente rimossa dagli alveoli tramite la ventilazione. La PCO_2 alveolare aumenta in modo direttamente proporzionale alla velocità di produzione della CO_2 . In più la PCO_2 alveolare si abbassa in modo inversamente proporzionale alla ventilazione alveolare.

La capacità complessiva della membrana respiratoria a prestarsi allo scambio di un gas tra alveoli e sangue polmonare può essere espressa in termini di capacità di diffusione della membrana stessa, definita come il volume di un dato gas che in un minuto diffonde attraverso la membrana, per una differenza di pressione di 1 mmHg (Guyton, 2006).

Questo parametro ci permette di valutare l'integrità della membrana alveolare.

In fine dobbiamo tenere conto anche della resistenza alla diffusione, che è fornita dalla membrana, dal capillare, dalla saturabilità dell'emoglobina per l' O_2 o la CO_2 (West, 2005)

Il volume di sangue a livello polmonare è circa il 9% del volume dell'intero sistema circolatorio. Il flusso di sangue arterioso ai polmoni è essenzialmente uguale alla gittata cardiaca, per cui i fattori che regolano il flusso ematico polmonare sono soprattutto quelli periferici che controllano la gittata cardiaca (Guyton, 2006).

Inoltre la circolazione polmonare è un circuito a bassa pressione e a bassa resistenza vascolare. Poiché le arteriole non forniscono elevata resistenza, il flusso capillare a differenza di quello sistemico non è costante ma pulsatile, cioè dipende dai movimenti respiratori e sfigmici (Fonda, 2012).

I vasi polmonari si comportano quindi come condotti passivi dalle pareti cedevoli che si dilatano quando la pressione aumenta e si riducono di calibro quando diminuisce. Per un'adeguata ossigenazione del sangue è importante che questo si distribuisca attraverso quei segmenti del

polmone dove gli alveoli sono meglio ossigenati. Quando la concentrazione di O_2 nell'aria diminuisce sotto al 70% del valore normale, i vasi sanguigni adiacenti agli alveoli si costringono e la resistenza vascolare aumenta. Questa risposta è esattamente opposta a quella che si ha nei vasi sistemici che si dilatano in carenza di O_2 . In questo modo il flusso sanguigno viene dirottato verso le zone polmonari la cui perfusione è più utile, quindi verso quelle più areate e la causa è imputata a una sostanza vasocostrittrice prodotta dalle cellule dell'epitelio alveolare quando sono sottoposte a ipossia (Guyton , 2006).

Questo fenomeno è chiamato vasocostrizione ipossica ed è elevatissimo nell'uomo, elevato nel bovino e nel suino e poco sensibile nel cane e ovino (Fonda, 2012). Da non sottovalutare, quando si parla di perfusione polmonare è la pressione idrostatica, ossia il peso della colonna di sangue presente nei vasi sanguigni. Nell'uomo in porzione eretta il punto più basso del polmone si trova a 30 centimetri di distanza dal punto più alto e questo consiste in una differenza di 23 mmHG di pressione (15 mmHg rispetto alla pressione a livello dell'arteria polmonare e 8 mmHg al di sotto). Le differenze di pressioni sopracitate hanno un profondo effetto sul flusso sanguigno nelle diverse aree polmonari. In conclusione il peso del sangue nella perfusione così come il peso del tessuto polmonare nella ventilazione, rende l'irrorazione ematica più elevata nelle regioni dipendenti (Guyton, 2006).

Esiste un gradiente gravitazionale di perfusione crescente, che corrisponde alla suddivisione nelle 3 zone di west, poi modificata in quattro: la zona 1 dove la pressione alveolare impedisce la perfusione dei capillari; la zona 2 dove la pressione arteriosa prevale su quella alveolare dando inizio a un flusso ematico intermittente; la zona 3 dove le pressioni ematiche superano sempre quella alveolare dando luogo a un flusso ematico continuo; e alla zona 4 dove si hanno imbibizione dello spazio interstiziale e una riduzione del volume polmonare.

Ogni zona può trasformarsi in quella continua mediante reclutamento e distendibilità. Comunque in stazione, nel soggetto conscio si ha prevalenza delle zone 2 e 3, mentre in anestesia tendono ad aumentare

la zona 1, che corrisponde allo spazio morto alveolare, e alla zona 4, che è predisponente all'edema polmonare. Il modello polmonare di west non fa che confermare gli effetti della gravità sul flusso ematico polmonare: le zone 1 e 2 rappresentano la parte non dipendente, le zone 3 e 4 quelle dipendenti (Fonda, 2012).

Relazione ventilazione/perfusione:

La riduzione dell'ossigenazione ematica è causata da:

- Alterazione della diffusione: in condizioni normali a riposo la PO_2 dei capillari polmonari raggiunge quasi quella alveolare dopo circa 1/3 del tempo totale di contatto (3/4 di secondo). In alcune patologie la membrana può essere ispessita e la diffusione ne risulta così rallentata, contribuendo all'instaurarsi dell'ipossiemia.
- Ipoventilazione alveolare: determina una caduta della PO_2 e l'aumento della PCO_2 . Questo concetto viene descritto nell'equazione

$$PCO_2 = (VCO_2/VA) \times K_{la}PCO_2$$

La PCO_2 è direttamente proporzionale alla produzione di CO_2 dell'organismo (VCO_2) ed inversamente proporzionale alla ventilazione alveolare (VA). L'ipoventilazione (alveolare) aumenta la PCO_2 , non riduce la PO_2 . È però vero che l'aumento della PCO_2 determina una riduzione della pressione alveolare di O_2 (PAO_2).

- Shunt: lo shunt polmonare (Q_s/Q_t) consiste in un passaggio di sangue dal distretto venoso a quello arterioso in assenza di ossigenazione.

Una quota di shunt si ha fisiologicamente e si attesta attorno al 2% della gittata cardiaca ed è rappresentato dalla quota di sangue venoso coronarico che attraverso le vene di Tebesio si getta direttamente nel ventricolo sinistro. Ciò porta la PaO_2 ad

attestarsi attorno a livelli di 95 mm di Hg invece che 100 mmHg. Tale quota può essere anche calcolata secondo la formula:

$$(Q_{ps} / QT) = (C_{iO_2} - C_{aO_2}) / (C_{iO_2} - C_{vO_2})$$

Dove Q_{ps} è il flusso sanguigno di shunt fisiologico per minuto, QT la gittata cardiaca al minuto, C_i la concentrazione di O_2 nel sangue arterioso in caso di rapporto ventilazione perfusione ideale; C_aO_2 la concentrazione di O_2 arterioso dalla misurazione effettuata, C_v la concentrazione del sangue venoso misto ottenuta dall'analisi effettuata (West, 2005).

- Rapporto ventilazione perfusione (V/Q)

In condizioni normali e in corso di molte patologie polmonari, alcune aree polmonari sono ben ventilate, ma quasi per niente perfuse, mentre le altre sono ben perfuse e poco ventilate. In entrambi i casi gli scambi gassosi sono compromessi. Il concetto di rapporto ventilazione perfusione aiuta a capire gli scambi respiratori quando c'è uno squilibrio tra la ventilazione alveolare e flusso ematico alveolare. Quando sia la ventilazione che la perfusione sono alterati, il loro rapporto è normale. Quando un alveolo ha ventilazione pari a zero però è ancora perfuso il suo rapporto è zero, quando invece la ventilazione è adeguata ma la perfusione è assente il rapporto ha valore infinito (Guyton, 2006).

2.4 Trasporto dei gas nel sangue

L'aria che respiriamo è una miscela di gas, principalmente costituita da O_2 , N_2 e CO_2 .

La velocità di diffusione di ciascuno di questi gas è direttamente proporzionale alla loro pressione parziale.

Secondo la legge di Dalton: la pressione parziale esercitata da un gas in una miscela gassosa è direttamente proporzionale alla sua concentrazione percentuale nella miscela stessa:

$$P_{\text{gas}} = \%_{\text{gas}} \cdot P_{\text{miscela}}$$

L'aria a livello del mare con una pressione atmosferica $P = 760$ mmHg, presenta la seguente composizione: 20,93% O_2 ; 78,62% N_2 ; 0,04% CO_2 con le seguenti pressioni parziali di: $PO_2 = 159$ mmHg; $PCO_2 = 0,3$ mmHg. L'aria che entra nelle vie aeree viene umidificata. Il vapore acqueo, alla temperatura corporea, esercita una pressione parziale di 47 mmHg. Ciò implica che la pressione totale dei gas a livello delle vie aeree sarà ridotta a 713 mmHg e le pressioni parziali a $pO_2 = 149$ mmHg e $pCO_2 = 0,3$ mmHg.

Le pressioni dei gas nell'aria alveolare sono differenti da quelle dell'aria inspirata perché:

- Ad ogni atto respiratorio l'aria atmosferica si diluisce con il volume di aria rimasto intrappolato nelle vie aeree (CFR). Il lento rinnovamento dell'aria alveolare impedisce improvvisi cambiamenti delle concentrazioni dei gas nel sangue.
- A livello alveolare, l' O_2 viene continuamente prelevato dal sangue (dove ha una $PO_2 = 40$ mm Hg) e la CO_2 passa continuamente dal sangue (dove ha una $PCO_2 = 46$ mm Hg).

Pertanto si arriverà, dopo l'equilibratura con il sangue dei capillari polmonari ad un valore alveolare di $PO_2 = 100$ mm Hg e di PCO_2 di 40 mm Hg e nel sangue arterioso di PO_2 di 95mmHg e PCO_2 di 46mmHg (la riduzione da 100 a 95 mm Hg di PO_2 è relativa allo shunt fisiologico).

Una volta passati nel sangue i due gas hanno due modalità di trasporto differenti.

L'ossigeno può essere trasportato:

- In forma disciolta, che obbedisce alla legge di Henry la quale afferma che:

la quantità di gas disciolta in un liquido è proporzionale alla pressione parziale del gas in equilibrio con la fase liquida. Il coefficiente di proporzionalità tra quantità disciolta e pressione parziale, o coefficiente di solubilità α , è inversamente proporzionale alla temperatura e diventa uguale a 0 alla temperatura di ebollizione del liquido:

$$C_{\text{gas in soluzione}} = P_{\text{gas}} \times \text{coefficiente di solubilità } (\alpha)$$

Il coefficiente di solubilità dell'O₂ a 37°C è $\alpha_{\text{O}_2} = 0,0013$. La quantità normalmente solubilizzata sarebbe troppo bassa per le esigenze metaboliche di un animale c'è pertanto la necessità di un altro meccanismo di trasporto.

- Forma legata all'emoglobina: Quando l'emoglobina si lega all'ossigeno viene chiamata ossiemoglobina e nella forma non legata deossiemoglobina.

La saturazione emoglobinica indica il rapporto percentuale tra il numero medio di molecole di ossigeno realmente legate alle molecole di emoglobina, e il massimo numero di molecole di ossigeno che potrebbero essere legate alle stesse molecole di emoglobina. Circa il 98% dell'ossigeno circolante viene trasportato in questo modo.

Ogni molecola di emoglobina è in grado di legarsi, al massimo, con 4 molecole di O₂ e quando ciò accade si dice che è "satura".

La saturazione dell'emoglobina è influenzata dalla pressione parziale dell'ossigeno che, con legame cooperativo, aumenta l'affinità dell'emoglobina verso l'ossigeno in risposta a un aumento della quantità di ossigeno.

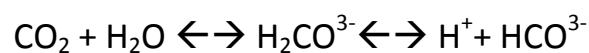
Ciò è legato ad cambiamento di conformazione dell'emoglobina che passa da uno stato conformazionale a bassa affinità per l'ossigeno, definito Stato T (teso) ad uno ad alta affinità per l'ossigeno, definito Stato R (rilassato).

Questo si verifica a livello alveolare permettendo la cattura dell'ossigeno da parte dell'emoglobina mentre il contrario

succede a livello periferico dove l'emoglobina passa dallo stato R allo stato T rilascia ossigeno ai tessuti che possono così assumerlo per utilizzarlo attraverso le ossidazioni (West, 2005).

L'Anidride carbonica può essere trasportata nel sangue:

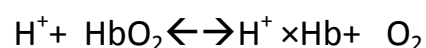
- In forma disciolta: la CO₂ disciolta nel sangue segue esattamente come l'O₂ la legge di Henry, ma dato che il suo coefficiente di diffusione è maggiore ($\alpha_{CO_2} = 0,032$) risulta avere un ruolo più importante, circa il 10% di CO₂ che arriva al polmone è sotto tale forma.
- Bicarbonato: si forma nel sangue come:



La prima reazione avviene lentamente nel plasma, ma molto rapidamente all'interno del globulo rosso grazie alla presenza dell'enzima anidrasi carbonica.

La seconda reazione ovvero la dissociazione ionica dell'acido carbonico, è veloce senza essere mediata da nessun enzima. Quando aumenta la concentrazione di ioni all'interno del globulo rosso l'HCO³⁻ può diffondere rapidamente al di fuori di esso, mentre la membrana cellulare risulta essere relativamente impermeabile agli H⁺.

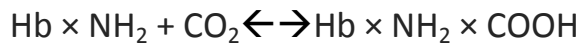
Per mantenere la neutralità elettrica della membrana degli ioni caricati negativamente devono muoversi dal plasma all'interno della cellula. Il passaggio degli ioni Cl⁻ in questo senso viene detto scambio dei cloruri. Alcuni degli ioni H⁺ liberati vengono legati per ridurre l'emoglobina:



Ciò avviene perché l'emoglobina ridotta è leggermente acida ed è così un buon accettore di protoni, rispetto alla forma ossigenata.

Quindi la presenza di emoglobina ridotta a livello dei tessuti periferici aiuta il sangue con la cattura della CO_2 mentre l'ossigenazione di questa a livello dei capillari polmonari aiuta il suo rilascio. Il fatto che la deossiemoglobina aumenti la capacità di legame del sangue per la CO_2 è conosciuto come *effetto Haldane*.

- Carbaminocomposti: questi sono formati dalla combinazione della CO_2 con i gruppi amminici della parte proteica dell'emoglobina (le 2 catene α e le 2 β) formando dei gruppi carbaminici ($-\text{NHCOOH}$) (da qui il nome *carbamino-emoglobina*) secondo la reazione:



Tale reazione avviene rapidamente senza bisogno di enzimi e l'emoglobina ridotta può legare molta più CO_2 come carbamino emoglobina che come ossiemoglobina.

Quindi la carbamino emoglobina favorisce il carico di CO_2 a livello dei capillari periferici, mentre l'ossiemoglobina ha l'effetto opposto

Pertanto il 73% della CO_2 va ad unirsi all'acqua, grazie all'azione dell'anidrasi carbonica, formando l'anione HCO_3^- , che viene rilasciato nel sangue in cambio di dell'anione cloruro Cl^- e dello ione H^+ , che invece si lega perifericamente all'emoglobina e se ne scinderà solamente quando l'ossigeno si legherà al ferro.

Un'altra porzione pari al 5% rimane direttamente sciolta nel globulo rosso.

Il rimanente 21% si lega sotto forma di COO^- ad uno dei gruppi amminici dell'emoglobina dando la carbamino-emoglobina (West, 2005).

2.5 Atelettasia Polmonare

Atelettasia deriva dalle parole greche Ateles e ektasis che significano espansione incompleta, e indicano quindi il collasso del polmone.

L'atelettasia consiste nella perdita del volume di una parte o di tutto il polmone, con o senza spostamento del mediastino e può essere classificata in ostruttiva e non ostruttiva.

L'atelettasia ostruttiva è di gran lunga la più comune causa di collasso polmonare, sia negli adulti che nei pediatrici, ed è di solito causata da tumori, tappi di muco o corpi estranei.

L'atelettasia non ostruttiva invece può essere di varie tipologie quali: compressiva, passiva, adesiva e cicatriziale.

- Atelettasia da compressione: la causa può essere un grosso tumore periferico, bolle o enfisema polmonare che vanno a comprimere il tessuto polmonare adiacente normale.
- Atelettasia passiva: indicata anche come atelettasia da rilassamento, ed è causata dalla perdita di contatto tra la pleura parietale e quella viscerale, a causa ad esempio di versamento pleurico, pneumotorace, o patologie pleuriche.
- Atelettasia da adesione: viene causata dalla mancanza o dall'inattivazione del surfactante che si può verificare in caso di grave danno polmonare acuto (ALI), polmonite da radiazioni oppure in caso di sindrome da distress respiratorio neonatale.
- Atelettasia cicatrizzante: questa tipologia di atelettasia si verifica a causa della formazione di tessuto cicatriziale come risultato delle malattie granulomatose o polmonite necrotizzante.

I tipi di atelettasia sopra descritti si riferiscono al contesto cronico, ma nel nostro caso ci concentreremo sui meccanismi fisiopatologici e sulla gestione dell'atelettasia polmonare durante l'anestesia generale (Ray et al., 2014).

L'atelettasia, infatti, compare nel 90% dei pazienti anestetizzati (Gunnarsson et al. 1991) ed è presente sia durante la respirazione

spontanea che la paralisi muscolare, sia in anestesia generale intravenosa che inalatoria (Strandberg et al., 1986).

Brismar et al. hanno dimostrato grazie alla TC, che entro 5 minuti dopo l'induzione dell'anestesia in 20 pazienti dai 23 ai 76 anni, vi sono aree di maggiore densità nelle regioni dipendenti di entrambi i polmoni. Queste aree hanno un fattore di attenuazione che corrisponde a sangue e tessuto connettivo e indica l'assenza di aria.

L'iniezione di mezzo di contrasto nello spazio pleurico ha dimostrato che le densità erano situate sopra la pleura, ossia all'interno del polmone (Strandberg et al., 1986). Hedenstierna et al. inoltre, hanno trovato queste aree di densità polmonari in ovini anestetizzati, confermando istologicamente che le densità erano date da regioni polmonari collassate e non dall'accumulo di liquidi.

Le cause di atelettasia in seguito ad anestesia generale possono essere ricondotte alle seguenti grandi categorie:

- Atelettasia da compressione

Nell'uomo adulto sano in posizione verticale, la capacità funzionale residua (FRC) è di 3 litri. Questa diminuisce di 0,7-0,8 litri nella posizione supina grazie al contenuto addominale che preme il diaframma cranialmente. Questo è ulteriormente accentuato con l'anestesia e la paralisi, la pressione addominale è facilmente trasmessa alla cavità toracica. Anche la perdita della funzione muscolare intercostale contribuisce alla riduzione della FRC, in particolare nei bambini.

Durante chirurgia toraco-addominale le manipolazioni possono peggiorare l'atelettasia causata dall'anestesia generale. Altri fattori che accentuano l'atelettasia da compressione sono l'obesità patologica, le procedure laparoscopiche, la posizione di trendelenburg e il posizionamento laterale.

- Atelettasia da assorbimento, che può avvenire mediante due diversi meccanismi:

La completa occlusione delle vie aeree, che può verificarsi in caso di intubazione bronchiale accidentale, anestesia con ventilazione mono-

polmonare, tamponamento con muco delle piccole o grandi vie aeree. La fisiopatologia è simile a quella descritta nei meccanismi ostruttivi. L'atelettasia può inoltre verificarsi in assenza di ostruzione. Le regioni polmonari con ventilazione inferiore rispetto alla perfusione sono suscettibili al collasso, e questo può verificarsi quando la concentrazione di ossigeno ispirato è alta e quindi si ha un flusso maggiore di ossigeno che va dagli alveoli al capillare e che provoca, un progressivo restringimento degli alveoli.

- Danno polmonare acuto

Esistono diversi studi sulla gestione del volume polmonare nella prevenzione del danno polmonare. L'atelettasia in pazienti con ALI differisce dall'atelettasia riscontrata nei pazienti anestetizzati. In caso di danno polmonare, l'atelettasia viene accompagnata da liquido infiammatorio che va a riempire gli alveoli in concomitanza ad un collasso alveolare ciclico .

Inoltre, un polmone in cui si va a verificare atelettasia in modo ripetitivo porta ad una maggiore attivazione dei neutrofili. Questo scatena una risposta infiammatoria, che va a causare un danno polmonare localizzato accompagnato da una disfunzione d'organo dovuta al rilascio sistemico di mediatori infiammatori (citochine, proteasi e ossigeno reattivo) (Zemans et al., 2009). In tal caso il tempo di risoluzione sarà maggiore rispetto a quello necessario dopo una chirurgia.

- Esaurimento del surfactante

Il surfactante è una lipoproteina secreta dalle cellule alveolari di tipo II che formano il rivestimento interno degli alveoli. La sua funzione è quella di ridurre la tensione superficiale all'interno di una struttura teoricamente sferica come quella alveolare, quindi possiamo considerare valida la legge di Laplace secondo la quale:

$$\text{PRESSIONE} = \text{TENSIONE SUPERFICIALE}/\text{RAGGIO}$$

Questa equazione indica che alveoli più piccoli contengono una pressione superiore a quelli più grandi e che, quindi, i più grandi siano più facilitati a collabire. Inoltre il tensioattivo riduce la tensione

superficiale in tutti gli alveoli e, in misura maggiore, in quelli più piccoli, mantenendo così la stabilità alveolare. La mancata funzione del surfactante conduce quindi ad atelettasia. Inoltre, il tessuto polmonare carente di surfactante è difficile da gonfiare con conseguente aumento del lavoro respiratorio e con rischio di insufficienza respiratoria. Questa situazione può verificarsi nei neonati prematuri che possono avere bisogno di surfactante artificiale; negli adulti invece, la funzione del surfactante può essere compromessa da infezione polmonare o infiammazione.

Effetti dell'atelettasia

Diminuzione della compliance

Uno dei primi articoli che ha trattato gli effetti dell'atelettasia polmonare è di Mead e Collier nel 1959, nel quale si rilevava che in cani sottoposti ad anestesia generale, in respirazione spontanea o trattati con neurobloccanti muscolari e ventilati con un volume tidalico di circa 12,5 ml / kg; la compliance polmonare diminuiva progressivamente.

Inoltre Mead e Collier hanno scoperto che questa alterazione della compliance poteva essere trattata con il reclutamento polmonare, mentre una desufflazione forzata avrebbe causato un'ulteriore riduzione della compliance. Infine l'aspetto dei polmoni e la misurazione dei volumi polmonari totali e ventilatori hanno indicato che i polmoni erano atelettasici (Mead et al., 1958).

Questi risultati ottenuti in laboratorio sono stati traslati in un contesto perioperatorio con l'articolo di Bendixen et al. del 1963, che ha riferito che l'atelettasia causa una diminuzione della compliance polmonare e un peggioramento nell'ossigenazione sistemica nei pazienti chirurgici.

La riduzione della compliance viene convenzionalmente imputata ad una riduzione del volume polmonare, tale che i cicli di inspirazione-espiazione che iniziano con una FRC più bassa vanno ad alterare la curva del grafico pressione-volume (Marshall et al., 1972).

Con la presenza di una maggiore resistenza delle vie aeree o in caso di diminuita compliance polmonare, l'aumento della pressione

transpolmonare è necessaria per raggiungere un determinato volume corrente con conseguente aumento del lavoro respiratorio.

Calo dell'ossigenazione

In molte situazioni, l'effetto sorprendente dell'atelettasia polmonare è la compromissione dell'ossigenazione sistemica. Questo è stato identificato nel contesto dell'anestesia generale in cui l'uso di iperinsufflazione passiva (reclutamento alveolare) risolve l'ipossiemia (Bendixen et al., 1962). Altri hanno riportato un'insufficienza di ossigenazione durante la ventilazione prolungata a volume costante, utilizzando piccoli volumi tidalici in assenza di reclutamento (Laver et al., 1964; Pontoppidan et al., 1972).

L'atelettasia può verificarsi anche come risultato di iperossia (alta pressione parziale di O_2 a livello alveolare rispetto a quella presente nell'aria a livello del mare, durante ventil con O_2 puro) (Rothen et al. 1995). Usando una FiO_2 alta in modo continuativo, gli effetti non possono essere visti osservando la pulsossimetria, ma solo attraverso la valutazione della PaO_2 . In questa situazione, il calo di ossigenazione può essere espresso in termini di PaO_2 . La causa della ridotta ossigenazione è stata dimostrata utilizzando la tecnica dei gas multipli inerti, con il risultato di un aumento del disordine ventilazione/ perfusione (Rothen et al. 1995).

Sono stati indicati due approcci per mitigare lo sviluppo dell'ipossia. In primo luogo, come dimostrato in origine, manovre di iperinflazione intermittenti per revocare l'effetto sugli scambi gassosi (Bendixen et al., 1962). La manutenzione del volume polmonare fin dall'inizio può prevenire, al contrario di risolvere lo sviluppo di atelettasia intraoperatoria (Tusman et al., 2003).

In secondo luogo, anche se riconosciuta come un problema da decenni, la composizione dei gas inspirati utilizzati durante l'induzione di anestesia generale ha dimostrato di avere un impatto diretto sullo sviluppo di microatelectasia in pazienti sani che subiscono anestesia generale, (Rothen et al. 1995) così come in pazienti con patologie polmonari (Hickman-Davis et al., 1999).

Rothen e colleghi el 1995 hanno scoperto che l'atelettasia verificatasi dopo l'induzione di anestesia generale in soggetti ventilati con il 30% ossigeno in azoto era in quantità ridotte. Inoltre, l'aumento del manifestarsi dell'atelettasia era minore negli animali ventilati con il 30% ossigeno (in azoto) rispetto al 100% di ossigeno. Questo è coerente con l'idea che un gas scarsamente assorbito come l'azoto può impedire la formazione precoce di atelettasia e, viceversa, che l'uso di un gas altamente assorbibile (ad esempio, ossigeno) potrebbe favorire lo sviluppo di atelettasia.

Resistenza vascolare a livello polmonare

Il circolo polmonare è un sistema ad alta portata e a bassa resistenza. Il comportamento di tali vasi è legato non solo al flusso sanguigno ed alle resistenze vascolari ma, anche, alle dimensioni polmonari. Possiamo distinguere i vasi polmonari in alveolari (capillari nelle pareti alveolari e piccoli vasi agli angoli di questi) e vasi extra-alveolari (arterie e vene che decorrono nel parenchima polmonare).

Il calibro dei vasi alveolari è determinato dalla relazione fra la pressione alveolare e la pressione sanguigna al loro interno. Il calibro dei vasi extra alveolari è influenzato dall'espansione del parenchima polmonare. Se il polmone è espanso le resistenze vascolari di questi sono basse ed il calibro ampio, il contrario avviene a bassi volumi polmonari.

Questa riflessione spiega le variazioni di resistenza vascolare polmonare sulla base dell'alterazione fisica dei vasi sanguigni polmonari, sia che ci sia estensione causata da un aumento del volume polmonare o compressione causata da una diminuzione volume polmonare (Burton et al., 1958;Whittenberger et al., 1960).

Tuttavia, l'ipossia regionale si sviluppa essenzialmente nei polmoni atelettasici, ed è stato dimostrato che il meccanismo di aumento della resistenza vascolare polmonare è dovuto alla vasocostrizione ipossica polmonare, dovuta a sua volta dalla diminuzione degli alveoli e della tensione di ossigeno venoso misto (Benumof et al. 1979;Marshall et al., 1982)

Danno polmonare

Ampie prove hanno stabilito l'importanza del volume polmonare nella prevenzione di danno polmonare.

La pubblicazione cardine in questo ambito è quella di Webb e Tierney del 1974, la quale dimostra che l'applicazione della PEEP impedisce lo sviluppo di danno polmonare indotto da un volume corrente estremamente alto.

Il grado specifico di atelettasia responsabile dell'attenuazione o della prevenzione di danno polmonare indotto da alti volumi tidalici, è stato verificato invece da Sandhar et al. nel 1988 e da Muscedere et al. nel 1994, che hanno utilizzato diversi modelli sperimentali oltre le 5 e le 2 ore di tempo.

Nei polmoni isolati, ventilati e non perfusi con nessuna o bassa PEEP, si verificano riduzioni della compliance e danno polmonare morfologicamente evidenti. L'atelettasia che si è formata, in presenza di volumi tidalici alti è associata con la formazione di membrane ialine, disomogeneità regionale della aree di atelettasia e sovradistensione.

Altri articoli hanno dimostrato che il collasso ripetitivo del polmone o l'atelettasia porta ad un aumento dell'attivazione dei neutrofili nei polmoni già danneggiati (Kawano et al., 1987; Imai et al., 1999).

Oltre al danno polmonare indotto da elevati volumi correnti, anche la ventilazione a bassi volumi polmonari può contribuire al danno polmonare, portando ad una ripetuta chiusura delle piccole vie aeree.

Al fine di evitare lesioni polmonari causate da alti volumi tidalici è stato sviluppato il concetto di "ipercapnia permissiva". Alti livelli di anidride carbonica di fine espirazione, possono essere considerati accettabili per ridurre la probabilità di volutrauma o barotrauma, soprattutto nei pazienti pediatrici.

Inoltre il danno polmonare da atelettasia comprende implicazioni anche per quanto riguarda gli effetti infiammatori. Tremblay et al. 1997 ha esaminato l'effetto della strategia ventilatoria sui mediatori infiammatori polmonari, in presenza e in assenza di danno polmonare, dimostrando che in assenza di PEEP, una perdita di valore nella compliance polmonare viene accompagnato da un aumento della concentrazione di citochine (fattore di necrosi tumorale α ,

l'interleuchina 1 β) che erano in grande quantità nei gruppi pretrattati con lipopolisaccaridi (Tremblay et al., 1997).

Questi concetti sono stati estesi in vivo, dove è stato segnalato che la massima concentrazione di citochine nel siero, indotta da un elevato volume corrente si è verificato in assenza della PEEP.

Inoltre, l'atelettasia aumenta il calo della compliance indotta da un alto volume tidalico (Chiumello et al., 1999)

La maggiore preoccupazione in relazione a questa pubblicazione è stata l'elevata mortalità (in assenza di alterazioni infiammatorie) osservata in vivo, avendo utilizzato una ventilazione a basso volume tidalico in presenza di atelettasia.

Questi dati suggeriscono che la combinazione di un basso volume corrente con atelettasia polmonare, è una strategia di ventilazione errata e che l'aumento di citochine osservato nei gruppi ventilati ad alto volume corrente, può essere considerato di minor importanza (Chiumello et al., 1999).

Un recente studio, in cui sono stati utilizzati ratti senza lesioni polmonari che sono stati ventilati con e senza PEEP e con manovre di reclutamento, ha portato alle seguenti conclusioni: il gruppo senza peep ha avuto una ridotta sopravvivenza e ha mostrato anche alterazioni epiteliali e microvascolari. Gli animali di questo gruppo avevano inoltre una disfunzione ventricolare destra secondaria ad aumento della resistenza vascolare polmonare associata a una riduzione della CFR (Duggan et al., 2003).

Come analizzato sopra lo sviluppo di atelettasia intraoperatoria è associato alla diminuzione della compliance polmonare, ad un calo dell'ossigenazione, all'aumento della resistenza vascolare polmonare e allo sviluppo di danno polmonare.

Gli effetti negativi legati all'atelettasia persistono nel periodo postoperatorio e possono avere un impatto sul recupero del paziente. L'atelettasia può persistere fino a 2 giorni dopo chirurgie invasive (Lindberg et al., 1992), anche se la disfunzione polmonare è transitoria, infatti la normale funzionalità polmonare può riprendere anche subito

dopo l'anestesia e la chirurgia. Ad esempio, l'atelettasia si risolve entro 24 ore dopo chirurgia laparoscopica nei soggetti non obesi (Eichenberger A et al., 2002). Tuttavia, in pazienti che hanno avuto complicanze respiratorie durante la chirurgia, possono avere una riduzione della CFR (Cote et al., 1988; Brooks-Brunn, 1995).

Alcune complicazioni polmonari si verificano durante o immediatamente dopo l'anestesia e parliamo soprattutto di ipossiemia. In un grande studio, con più di 24.000 pazienti, è stato visto che lo 0,9% ha avuto un evento ipossiémico dopo l'anestesia nel reparto di terapia intensiva, che ha reso necessario un intervento specifico diverso dal solo supplemento di ossigeno (Rose et al., 1994). Non vi è alcuna chiara evidenza che l'atelettasia sia la causa di tutti questi eventi ipossiémici postoperatori, infatti la depressione respiratoria da residuo anestetico sembra essere la causa più probabile (Magnusson L et al., 2003).

Tuttavia, sembra utile prevenire la formazione di atelettasia durante l'intero periodo perioperatorio, in questo modo si aumenterebbero le riserve polmonari di ossigeno, riducendo potenzialmente il rischio di complicanze tardive postoperatorie .

Prevenzione o trattamento dell' atelettasia

I fattori importanti nella prevenzione o nel trattamento dell' atelettasia polmonare differiscono notevolmente, a seconda che i polmoni siano danneggiati o sani. A causa della sfavorevole fisiopatologia associata allo sviluppo di atelettasia, e ai risultati preclinici che ci dicono che il reclutamento del polmone atelettasico può ridurre la propensione verso lesioni successive (DeCampos et al., 1999; Hamvas et al., 19992), è importante esaminare come deve essere fatto il reclutamento.

- Prevenzione o trattamento dell' atelettasia nel polmone sano.

L' Atelettasia polmonare progressiva (associata alla compromissione dell'ossigenazione) può verificarsi durante ventilazione costante ogni volta che l'iperinflazione periodica manca; è reversibile però grazie all'iperinflazione passiva (cioè, tre insufflazioni successive: la prima, con una pressione di 20 cm H₂O per 10 s; la secondo, con una pressione di 30 cm H₂O per 15 s; e la terza, con una pressione di 40 cm H₂O sostenuti per 15 s) (Bendixen HH et al., 1962). Questo studio è stato preso come

la prova che gli alveoli atelettasici possono essere riaperti dai respiri profondi e tale conclusione è stata sostenuta dalla riduzione della compliance polmonare che si ha durante la ventilazione e dal miglioramento di quest'ultima (ritorno ai valori di controllo) dopo reclutamento.

Nunn et al. nel 1965 hanno esaminato l'ossigenazione arteriosa in pazienti sottoposti ad anestesia generale di routine. Essi hanno scoperto che l'ossigenazione arteriosa aumenta quando si va ad esercitare una pressione di 40 cm H₂O a livello alveolare, e quando quest'ultima viene mantenuta per 40 s; pressioni più basse, anche con modesti livelli di PEEP, non sono state efficaci (Nunn et al., 1965).

Uno studio più recente di Tusman et al. del 2003 ha esaminato una "strategia di reclutamento alveolare" in polmoni sani durante anestesia generale.

Gli autori, considerando l'atelettasia che si verifica durante l'anestesia generale, hanno ipotizzato che sarebbe necessario un reclutamento iniziale per aprire gli alveoli collabiti e, se questo viene combinato con una sufficiente pressione di fine espirazione (PEEP), gli alveoli dovrebbero rimanere aperti. Questo studio è stato articolato in tre gruppi: uno senza PEEP; un altro con periodo di controllo iniziale senza PEEP seguito da PEEP 5 cm H₂O; e il terzo con PEEP a 15 cm H₂O con alto volume corrente (18 ml / kg o con picco inspiratorio pressorio di 40 centimetri H₂O) mantenuta per 10 atti respiratori, seguita da una riduzione graduale della PEEP e del volume corrente.

Il terzo gruppo ha quindi ricevuto la "strategia di reclutamento alveolare" e ha avuto un notevole incremento dell'ossigenazione arteriosa durante l'anestesia generale. Il trattamento con PEEP a 5 cm H₂O da solo non ha avuto lo stesso effetto sull'ossigenazione.

Gli autori hanno concluso che le alte pressioni iniziali sono necessarie per superare il crollo alveolare indotto dall'anestesia e che una PEEP di 5 cm H₂O o più, è necessaria per evitare agli alveoli di collassare nuovamente.

In aggiunta, non vi è stato rilevato alcun episodio di barotrauma polmonare o complicazioni a causa dell'elevata pressione iniziale delle vie aeree (Tusman et al., 2003).

- Prevenzione o trattamento dell'atelettasia nei polmoni danneggiati.

È diventato evidente che un certo numero di strategie ventilatorie possono produrre o peggiorare il danno polmonare (Parker et al., 1993). L'uso di grandi volumi correnti, (Corbridge et al., 1990) l'alto picco delle pressioni delle vie aeree, (Dreyfuss et al., 1985) il collasso alveolare a fine espirazione con riapertura ciclica (Muscedere et al., 1994), sono tutti metodi deleteri per quanto riguarda la ventilazione in caso di patologia polmonare.

Diversi studi hanno dimostrato che il danno polmonare secondario alla ventilazione con un grande volume corrente è attenuato se il volume di fine espirazione viene mantenuto dall'utilizzo di PEEP (Webb et al., 1974; Chiumello et al., 1999). Inoltre, una ventilazione a bassa FRC peggiora il danno polmonare, si verifica la chiusura ciclica delle piccole vie aeree, e la PEEP attenua marcatamente questo tipo di danno (Muscedere et al. 1994, Chiumello et al., 1999). Pertanto, il reclutamento del polmone atelettasico riduce gli effetti negativi della ventilazione con entrambi i volumi (basso e alto) e protegge contro lo sviluppo delle lesioni polmonari indotte dal ventilatore.

Gattinoni et al. del 1995 anche dimostrato che con l'aumento PEEP da 0 a 20 cm H₂O, la distribuzione del gas è diventata più omogenea nei pazienti sedati e paralizzati con ARDS e si è ridotta la riapertura/collasso del tessuto polmonare.

I tempi di manovre di reclutamento è stata esaminata da Grasso et al. del 2002 in pazienti con ARDS che erano ventilati con una strategia di ventilazione polmonare protettiva (bassi volumi correnti di 6 ml / kg). In questo studio hanno usato una manovra di reclutamento con una pressione positiva 40 centimetri H₂O per 40 s .

Le misurazioni del rapporto PaO₂ / FIO₂ ,la curva volume /pressione e la meccanica respiratoria sono state valutate 2 e 20 minuti dopo l'applicazione di una manovra di reclutamento. Gli autori hanno classificato i pazienti come responder e non responder. Le manovre di reclutamento hanno aumentato il rapporto PaO₂ / FIO₂ più

significativamente nei responders, che sono stati ventilati per un periodo più lungo rispetto ai non-responder .

Gli autori hanno concluso che l'applicazione di manovre di reclutamento migliora l'ossigenazione solo in pazienti con ARDS precoce, che non hanno compromissione della meccanica della parete toracica e con un grande potenziale per il reclutamento.

2.6 Indici di ossigenazione e monitoraggio gas ematici e alveolari

Il compito primario del sistema cardio-circolatorio è quello di trasportare ossigeno a sufficienza per soddisfare la domanda metabolica dell'organismo.

Nel caso in cui il sistema cardiorespiratorio non sia in grado di coprire adeguatamente la domanda metabolica, si manifesteranno shock e ipossia tissutale.

L'ipossia protratta è uno dei più importanti cofattori nella fisiopatologia della disfunzione d'organo. Risulta pertanto importante un'adeguata ossigenazione tissutale dei pazienti per garantirne lo stato di salute (Bloos et al., 2006).

Le cause di ipossia possono essere diverse:

- Ipoventilazione: si manifesta principalmente in un aumento di PaCO₂.

La CO₂ è il prodotto terminale del metabolismo tissutale, è molto solubile e diffonde facilmente dal sangue agli alveoli, di conseguenza i livelli arteriosi di CO₂ sono un ottimo indicatore dei livelli alveolari di CO₂, anche in pazienti con danni significativi al parenchima polmonare. I valori di PaCO₂ cambiano solo con cambiamenti della ventilazione.

- Commistione del sangue venoso ed arterioso:

Questo a sua volta può essere causato da:

Alterazione del rapporto ventilazione – perfusione: aree di polmone con un'alterazione del rapporto tra la componente vascolare e ventilatoria; tali alterazioni possono essere trattate con aumenti della FiO₂ (frazione di ossigeno inspirato)

Shunt: sangue che fluisce in zone dove non c'è più ventilazione per via della presenza di aree atelettasiche. In questo caso l'aumento di FiO_2 non esita in un aumento di PaO_2 (pressione parziale di ossigeno ematico).

Decremento della diffusione: dovuto ad un danno a livello della membrana alveolare

- Bassa FiO_2 (frazione di ossigeno inspirato): ad esempio in anestesia o ad alta quota (Boag et al., 2010)

La determinazione del grado di shunt rappresenta il metodo migliore e il più usato per monitorare i disturbi di ossigenazione permettendo il calcolo del contenuto di ossigeno nel sangue arterioso e nel sangue venoso misto (Cane et al., 1988).

Per poter effettuare tali misurazioni è, però, necessario un prelievo di sangue venoso misto che deve essere prelevato a livello dell'arteria polmonare tale procedura risultando essere piuttosto invasiva non consente di ottenere sempre tale campione poiché nella pratica clinica non sempre sussistono le indicazioni per effettuare una cateterizzazione dell'arteria polmonare.

Come surrogato alla misurazione del contenuto di ossigeno, misurato attraverso la formula dello shunt, sono stati proposti altri indici basati sulla tensione dell'ossigeno definiti come OTI (oxygen tension index).

Tali indici permettono di effettuare una misurazione dell'ossigenazione senza l'utilizzo di metodologie invasive. I più usati per andare a riflettere i valori di shunt sono:

- la differenza di tensione di ossigeno alveolo arteriosa $P(A-a)O_2$,
- il rapporto fra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso e la pressione parziale dell'ossigeno alveolare (PaO_2 / PAO_2),
- il rapporto fra la pressione parziale di ossigeno arterioso e la frazione di ossigeno inspirata (PaO_2 / FiO_2)
- l'indice respiratorio ($[PAO_2 - PaO_2] / PaO_2$) (Cane et al., 1988)

Nella fisiologia cardiopolmonare, lo shunt venoso è rappresentato dalla frazione del totale della gittata cardiaca che parte dal ventricolo destro del cuore e che non partecipa allo scambio gassoso a livello polmonare, passando immodificato nella circolazione arteriosa.

Pertanto tale frazione può anche essere definita come sangue venoso misto (Q_s/Q_t).

Quando un paziente presenta uno shunt, il suo sangue arterioso conterrà un quantitativo eccessivo di sangue venoso misto, ovvero di quel sangue che avendo bypassato il polmone non ha ottenuto una adeguata ossigenazione.

Normalmente a livello polmonare è presente una quota fisiologica di shunt.

Tale quota di shunt è dovuta ad uno shunt che possiamo definire vero, attraverso le vene di tebesio, ed uno shunt virtuale, che avviene nelle parti del polmone dove l'accoppiamento ventilazione perfusione non è ottimale.

La quota di shunt che si ha fisiologicamente, espresso in percentuale rispetto al totale della gittata cardiaca del ventricolo destro, ammonta al 7%.

In condizioni di anormalità, il sangue arterioso misto può entrare nel torrente ematico attraverso:

- una comunicazione anatomica fra parte destra e sinistra del cuore, dovuta a malformazioni congenite;
- uno shunt virtuale attraverso gli alveoli che presentano una bassa quota del rapporto ventilazione – perfusione.

La grandezza dello shunt dipende dalle dimensioni della comunicazione o dall'estensione delle parti di polmone che presentano un irregolare rapporto ventilazione – perfusione.

La quota di shunt dovuta ad anomalie congenite cardiache può essere valutata e misurata tramite l'inoculo di un mezzo di contrasto durante la cateterizzazione cardiaca, mentre lo shunt legato ad alterazioni polmonari è più difficile da determinare e vari studi hanno comparato

l'utilizzo degli indici di contenuto di ossigeno OCI (reali e stimati) e gli indici di tensione di ossigeno OTI (Cane et al., 1988).

In circostanze in cui il sangue venoso misto non può essere prontamente campionato, sono spesso utilizzati gli indici di tensione dell'ossigeno che riflettono lo stato di shunt.

Gli indici di tensione di ossigeno hanno un grado di attendibilità differente e tra questi andremo ad analizzare:

- P(A – a) O₂ il gradiente alveolo – arterioso d'ossigeno.

Il gradiente alveolo arterioso di ossigeno è dato dalla differenza fra il valore calcolato dell'ossigeno alveolare (PAO₂) ed i livelli misurati dell'ossigeno arterioso (PaO₂).

Teoricamente, se il polmone ha un'efficienza del 100%, il gradiente A-a dovrebbe essere 0. Nonostante ciò, anche in pazienti sani (Boag et al., 2010) che respirano aria ambiente, nella maggior parte delle specie, tale gradiente assume un valore che si aggira fra i 10 e 15 mmHg (Araos et al., 2012).

Valori superiori a 15 mmHg indicano un rapporto V/Q alterato (per esempio, in corso di patologie polmonari, ipossia da diffusione, shunt destro-sinistro): maggiore è il rapporto, maggiore è il grado di ipossiemia.

In anestesia generale, quando la miscela di gas inspirata prevede ossigeno 100%, il valore normale di P(A-a)O₂ è circa 100 mmHg e si considera patologico un valore superiore a 150 (Nannarone, 2012).

Il gradiente alveolare può essere rappresentato mediante la seguente equazione:

$$P(A - a) = PAO_2 - PaO_2$$

Dove la PAO₂ viene calcolata mediante l'equazione dei gas (legge di Fick):

$$PAO_2 = [FiO_2 * (Pb - PH_2O)] - (PaCO_2 / RQ)$$

Dove:

FiO₂ è la frazione di ossigeno inspirato;

Pb è la pressione barometrica (760 mmHg a livello del mare);

PH₂O è la pressione di vapore d'acqua saturo alla temperatura corporea, che assume il valore di 47mmHg;

PaCO₂ è il valore della pressione parziale dell'anidride carbonica a livello arterioso;

RQ è il quoziente respiratorio che a livello del mare, in cani sani, che respirano aria ambiente e con una dieta normale è assunto essere di un valore 0,8.

L'utilizzo principale del gradiente alveolo arterioso è quello di permettere una valutazione dell'efficienza polmonare, mentre viene rimosso l'effetto che la ventilazione ha sul livello di ipossiemia (Boag et al., 2010).

Il gradiente alveolo arterioso rappresenta un primo indice di quantificazione del deficit nel trasporto di ossigeno a livello polmonare senza la necessità di prendere un campione di sangue venoso misto.

Sebbene tale indice sia stabile in animali che respirano aria ambiente, la sua adeguatezza in pazienti con patologie gravi o in pazienti anestetizzati è discutibile, dal momento che il suo valore varia in modo dipendente da FiO₂, SaO₂ (saturazione dell'ossigeno arterioso) e SvO₂ (saturazione dell'ossigeno venoso) (Cane et al., 1988) e, come si nota anche dalla sua equazione, tiene conto dei cambiamenti in PaCO₂, così come anche dei cambiamenti di pressione barometrica e di temperatura corporea.

I cambiamenti sostanziali del gradiente avvengono, però, in particolare con la variazione di FiO₂.

Il gradiente di tensione alveolo arterioso aumenta linearmente con la FiO₂ fino a valori della FiO₂ del 60%.

Dopo tali valori, assume un comportamento differente in soggetti con pattern polmonari differenti.

In quegli animali che hanno una frazione di shunt vero (atelettasia) molto estesa, il gradiente alveolo arterioso continua ad aumentare in modo lineare anche con FiO_2 del 60 - 90 %.

In quelli dove la reale frazione di shunt è bassa, invece, la crescita non è lineare, ma tale valore raggiunge un plateau quando la FiO_2 è del 60%.

Per quanto riguarda la correlazione con gli altri parametri, il gradiente alveolo arterioso decresce in modo lineare con la crescita della $PaCO_2$ e il suo comportamento è uguale sia in soggetti che presentano ampie frazioni di shunt, sia in quelli che ne presentano poche.

Il gradiente alveolo arterioso assume un comportamento simile anche con la concentrazione di emoglobina [Hb] ovvero decresce in modo lineare con la crescita della concentrazione di emoglobina (Kathirgamanathan et al., 2009)

Il gradiente alveolo arterioso data la sua scarsa correlazione con le misure di shunt a varie FiO_2 è l'indice di tensione di ossigeno che peggio rappresenta la frazione di shunt, come è stato visto anche in recenti studi di medicina umana (Araos et al., 2012).

- Rapporto fra la pressione parziale dell'ossigeno e la frazione di ossigeno inspirata (PaO_2/FiO_2)

Per evitare il calcolo della PAO_2 e di conseguenza gli errori da cui questo calcolo può essere affetto, è stato proposto il rapporto PaO_2/FiO_2 .

Su questo indice ci sono dati discordanti (Cane et al., 1988).

Il rapporto PaO_2/FiO_2 è un modo di esprimere l'efficienza di ossigenazione dei polmoni di fronte a cambiamenti della frazione di ossigeno inspirato.

La pressione di ossigeno arteriosa deve essere divisa per la frazione di ossigeno inspirato espresso in decimali.

In animali che non presentano alterazioni nell'efficienza polmonare tale rapporto assume valori superiori a 500, valori fra 300 e 500 rappresentano un lieve decremento dell'efficienza respiratoria, mentre valori fra 300 e 200 indicano un moderato grado di deficit e valori sotto i 200 rappresentano dei valori di grave deficit (Boag et al., 2010).

Vi è infatti una buona correlazione di questo indice in soggetti che presentano frazione reali di shunt superi al 20% (Kathirgamanathan et al., 2009) motivo per il quale tale indice è usato per definire la gravità dell' ARDS (acute respiratory distress syndrome).

La gravità dell'ARDS basata sul rapporto PaO_2/FiO_2 indica:

- ARDS lieve se questo rapporto è tra 200 e 300 mmHg;
- ARDS moderata se questo rapporto è tra 100 e 200 mmHg;
- ARDS grave se questo rapporto è inferiore a 100 mmHg.

Il rapporto $PaO_2: FiO_2$ è inoltre quello fra gli indici di tensione di ossigeno che manifesta la maggior correlazione con Q_s/Q_t avendo circa la metà della varianza, rispetto agli altri indici (Araos et al., 2012).

Tuttavia solo quando la FiO_2 è costante, un'alta percentuale (cioè, dal 75% al 87%) dei cambiamenti osservati in PaO_2/ FiO_2 , potrebbe essere spiegato da cambiamenti Q_s/Q_t (Araos et al., 2012).

In studi effettuati in medicina umana mediante l'utilizzo di modelli fatti al computer per valutare l'efficienza degli indici, il rapporto PiO_2/FiO_2 risulta avere, anche in questo caso, una buona correlazione con lo shunt, quando la FiO_2 è alta (50%) e invece l'ossigenazione arteriosa permane bassa, ovvero quando si ha un vero shunt.

La sua correlazione con polmoni affetti da aree poco estese di vero shunt, risulta essere minore.

Questo potrebbe essere il motivo per cui tale rapporto si può applicare bene in pazienti con ARDS, dove si ha un'ampia porzione di vero shunt, ma non in pazienti dove questo non si ha. Tale rapporto risulta essere influenzato molto dal cambiamento di FiO_2 quando la frazione di vero shunt è poco estesa, mentre viene alterato in modo non significativo dal cambiamento di FiO_2 , quando la porzione di vero shunt è molto estesa.

Questo ci fa capire che non è un indice affidabile perché non può essere applicato con una buona correlazione con il Q_s/Q_t in tutti i casi (Kathirgamanathan et al., 2009)

Con l'utilizzo di modelli al computer dei vari stati polmonari è stato visto, come in molti altri studi precedenti che nessuno degli indici basati sulla tensione di ossigeno può predire in modo veritiero la quota di shunt intrapolmonare.

Questi risultano, infatti, dipendenti da fattori fisiologici esterni, come la variazione di $PaCO_2$ e di emoglobina, ma il fattore che più li influenza è la quota di frazione di ossigeno inspirato.

Inoltre questi indici sono correlati anche con le diverse configurazioni dello stato polmonare del paziente e risultano più attendibili quando è presente una quota elevata di vero shunt e poche aree dove invece lo shunt è dato dal basso rapporto ventilazione perfusione, rispetto agli stadi diametralmente opposti a questo (Kathirgamanathan et al., 2009).

L'utilizzo degli OTI come indicatori della frazione di shunt intrapolmonare è molto popolare per la facilità con cui possono essere calcolati, ma la loro applicabilità ed affidabilità come sostituti della misurazione diretta della frazione di shunt non risulta ottimale, soprattutto quando sono variate le frazioni di ossigeno ispirate.

Nello studio effettuato sulle pecore, così come negli studi effettuati in umana, la correlazione fra gli OTI e lo shunt misurato è molto bassa ed anche in questo caso è dimostrato che il loro utilizzo al posto del calcolo dello shunt non è applicabile (Araos et al., 2012).

Allo stesso modo gli indici di OTI risultano avere una scarsa correlazione con l'effettivo shunt intrapolmonare nei cavalli (Briganti et al., 2015), così come negli uomini e nelle pecore (Araos et al., 2012).

L'unico parametro che presenta una moderata correlazione con lo shunt è il rapporto PaO_2/FiO_2 , così come avviene nelle pecore e nell'uomo, risultando pertanto un indice accettabile per la stima della funzionalità polmonare, considerando la sua facilità di calcolo (Briganti et al., 2015).

Monitoraggio dei gas ematici ed alveolari

In animali affetti da patologie polmonari, risulta essenziale il monitoraggio dell'ossigenazione ematica.

La corretta ossigenazione tissutale (DO_2) dipende da diversi fattori, fra cui la gittata cardiaca e il contenuto di ossigeno ematico:

$$DO_2 = CO * CaO_2$$

Dove la CO è la gittata cardiaca e la CaO_2 è il contenuto arterioso di ossigeno.

Il contenuto arterioso di ossigeno è dato dalla somma dell'ossigeno legato all'emoglobina (prodotto della concentrazione dell'emoglobina [Hb] e della saturazione arteriosa di O_2 [SaO_2]) e dell'ossigeno fisicamente disciolto (PO_2 arteriosa [PaO_2]):

$$CaO_2 = (Hb * 1,36 + SaO_2) + (PaO_2 * 0,0031)$$

Il quantitativo di ossigeno presente a livello ematico dovrà essere in una quota sufficiente a soddisfare i fabbisogni metabolici.

La richiesta di ossigeno può essere vista come il consumo di ossigeno dell'intero organismo (VO_2) che è, secondo il principio di Fick, dato dal prodotto della gittata cardiaca per la differenza di ossigeno arterioso-venoso:

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

Dove CvO_2 è dato da:

$$CvO_2 = (Hb * 1,36 * SvO_2) + (PvO_2 * 0,0031)$$

Dove SvO_2 e PvO_2 si riferiscono rispettivamente alla saturazione e alla pressione parziale di ossigeno venoso (Bloos et al., 2006).

Il gold standard per valutare i gas ematici è l'emogas analisi.

Attraverso l'emogas analisi possiamo misurare direttamente il quantitativo di gas ematici presenti all'interno del sangue, previo prelievo ematico.

Il quadro completo dell'emogasanalisi è espresso da cinque parametri:

- concentrazione degli ioni H^+ (pH);
- pressione parziale di anidride carbonica ($PaCO_2$);
- pressione parziale di ossigeno (PaO_2);
- concentrazione dei bicarbonati (HCO_3^-);
- concentrazione dell'eccesso di basi (BE).

Dove $PaCO_2$ e PaO_2 sono indici della componente respiratoria, mentre pH e HCO_3^- e BE sono indici dello stato acido base (Bufalari et al., 2012).

La valutazione del grado di ossigenazione è importante sia in corso di patologie polmonari sia in corso di anestesia e può essere fatto con diverse metodologie, più o meno accurate e più o meno invasive.

- **PaO_2** : è la pressione parziale di ossigeno a livello ematico. Per la sua determinazione è essenziale un prelievo ematico. I livelli di PaO_2 sono strettamente legati ai livelli di SaO_2 . Si definisce ipossiemia un valore di PaO_2 inferiore a 80mmHg, cui corrisponde una SaO_2 di circa il 96%, ma generalmente è richiesto un trattamento quando PaO_2 è inferiore a 60 mmHg che corrisponde a una SaO_2 di circa il 91%.

A livello del mare (respirando aria ambiente) la PaO_2 oscilla normalmente tra 80-110 mmHg e la saturazione è prossima al 100%.

Come regola generale, la PaO_2 deve essere almeno 4-5 volte la percentuale di ossigeno inspirata, ciò vuol dire che quando l'animale respira aria ambiente (21% O_2) la PaO_2 dovrà essere circa $21 \times 5 = 105$ mmHg, mentre, se respira 100% O_2 , per esempio durante anestesia inalatoria, ci si deve aspettare $100 \times 5 = 500$ mmHg (Nannarone, 2012).

- **PaCO_2** : è la pressione parziale dell'anidride carbonica ematica. Anche in questo caso per la sua determinazione è essenziale un prelievo ematico.

L'anidride carbonica viene prodotta dai tessuti come prodotto di scarto durante il metabolismo aerobio, trasportata nel sangue fino ai polmoni dal ritorno venoso ed eliminata dai polmoni in proporzione alla ventilazione minuto (Anderson et al., 2000). La pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue è pertanto un valore rappresentato dal bilancio fra la sua produzione e la sua eliminazione.

La quota ematica di CO_2 ha una correlazione inversa con il grado di ventilazione. Possiamo dire perciò che un'ipercapnia è un chiaro indice di ipoventilazione, mentre un'ipocapnia di iperventilazione (Boag et al., 2010).

- **SaO_2** : percentuale di saturazione dell'emoglobina. La percentuale di saturazione dell'emoglobina può essere misurata tramite prelievi ematici o attraverso un monitoraggio continuo non invasivo come la pulsossimetria che permette di valutare l' SpO_2 .

La saturazione dell'emoglobina la possiamo distinguere in tre compartimenti: saturazione dell'emoglobina arteriosa (SaO_2) saturazione emoglobina venosa (SvO_2) e mista ($\text{Sv}'\text{O}_2$) (Briganti et al., 2015).

La saturazione dell'emoglobina (SaO_2) ha lo stesso valore in tutto il sistema arterioso, fino ai capillari, dove l'ossigeno viene estratto.

Tale valore è rappresentato dal rapporto fra la concentrazione di emoglobina saturata (HbO_2) e il totale della concentrazione di emoglobina nel sangue ($HbO_2 + Hb$)

$$SaO_2 = HbO_2 / (HbO_2 + Hb)$$

L' SaO_2 ha uno stretto rapporto con la PaO_2 , rapporto ben rappresentato dalla curva di dissociazione dell'emoglobina.

Non sempre l'utilizzo del pulsossimetro permette un'adeguata valutazione dell'ossimetria, infatti dobbiamo considerare la correlazione esistente tra la pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) e la saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2) (Bufalari et al., 2012).

La saturazione del sangue venoso misto ($Sv'O_2$) è usata comunemente come indicatore di una adeguata ossigenazione di tutto il corpo, riflettendo in modo adeguato il bilancio fra ossigeno consumato ed ossigeno consegnato ai tessuti.

Questo valore può essere reperito, però, solo mediante un prelievo di sangue venoso misto a livello dell'arteria polmonare.

La sua misurazione è un indicatore importante della funzionalità cardiopolmonare e un crollo del 10% del suo valore, rappresenta un segno precocemente di una inadeguata perfusione tissutale, rispetto alla caduta della pressione o della frequenza cardiaca.

Se l' $Sv'O_2$ è maggiore del 75%, l'apporto di ossigeno supera il suo utilizzo, se invece questo valore è inferiore al 75% la domanda di ossigeno non è bilanciata dal suo apporto (Bloos et al., 2006).

A tale riduzione si assiste generalmente in corso di forte decremento della gittata cardiaca e può portare ad una riduzione di SaO_2 (Dean et al., 1985).

Un'altra metodologia per la valutazione della saturazione è il prelievo del sangue venoso centrale ($ScvO_2$) in modo da determinare la saturazione del sangue venoso centrale.

Tuttavia la determinazione di questo parametro non è correlata in modo ottimale con la saturazione del sangue venoso misto ed è soggetto anche questo ad errori e prevede comunque un prelievo di sangue con metodica invasiva, a livello della vena cava (Bloos et al., 2006).

- **EtCO₂**: anidride carbonica a fine espirazione.

Questo valore può essere misurato tramite la capnometria in modo continuo.

La capnometria misura la pressione parziale dell'anidride carbonica (PCO_2), espressa in mmHg o kPa, misurata alla fine dell'espirazione.

Questa misurazione coincide con la più alta concentrazione di CO_2 misurata alla fine dell'atto espiratorio.

Nei pazienti sani e in condizioni ventilatorie e di campionamento dei gas adeguate, la differenza tra $PEtCO_2$ e $PaCO_2$ è di circa ± 5 mmHg ($PEtCO_2 < PaCO_2$).

Numerosi sono i fattori che possono far divergere questo rapporto:

occlusioni parziali del tracheotubo, diluizione del gas campionato per spazi morti elevati, perdite nelle sedi di campionamento, elevati flussi di gas freschi, presenza di shunt ecc. L'intervallo di misurazione della $EtCO_2$ che viene considerato normale (normocapnia) varia da 35 a 45 mmHg.

Valori al di sotto o al di sopra di questo range vengono definiti rispettivamente come condizioni di ipocapnia e ipercapnia (anche se valori di 50-55 mmHg sono comunque tollerati) (Bufalari et al., 2012.)

- **FiO₂**: frazione di ossigeno inspirata.

Per il monitoraggio dell'ossigeno, in anestesia, sono utilizzati analizzatori definiti a "risposta rapida".

La conoscenza della FiO_2 è importante in quanto è implicata nella saturazione dell'ossigeno SaO_2 , permette la variazione della pressione parziale di ossigeno a livello ematico (PaO_2) e altera in modo significativo l'attendibilità degli indici basati sulla tensione di ossigeno e la loro misurazione (OTI) nella predizione dello shunt.

Alti livelli di FiO_2 inoltre, favoriscono la formazione di atelettasia da riassorbimento in corso di anestesia che si traduce in un aumento della quota di shunt (Maulen et al., 1999).

OCI Oxygen content index

La relazione non lineare esistente fra il contenuto di ossigeno e la tensione di ossigeno, in accordo con la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina suggerisce che gli indici basati sul contenuto di ossigeno possano rispecchiare in modo più adeguato la quota di shunt reale rispetto a quelli basati sulla tensione di ossigeno (Cane et al., 1988).

La misurazione della quota di shunt intrapolmonare, viene eseguita per quantificare il contributo all'ipossiemia arteriosa delle aree poco areate e non areate del polmone.

La quota di shunt intrapolmonare aumenta in modo significativo in diverse patologie di tipo polmonare, nei pazienti critici e anche in pazienti con polmoni sani durante l'anestesia e la chirurgia.

La misurazione della percentuale di shunt (Q_s/Q_t dove Q_s è il flusso di shunt e Q_t la gittata cardiaca) viene eseguita mediante l'equazione di Berggren, usando il contenuto di ossigeno nel sangue:

$$Q_s/Q_t = (Cc'o_2 - CaO_2) / (Cc'o_2 - Cv'o_2)$$

Dove:

- $Cc'o_2$ è il contenuto di ossigeno idealmente presente alla fine dei capillari polmonari
- CaO_2 è il contenuto di ossigeno arterioso sistemico

- $Cv'O_2$ è il contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto

Mentre i valori di Cco_2 e CaO_2 possono essere misurati o calcolati mediante un metodo poco invasivo, la $Cv'O_2$ no.

L'equazione richiede, pertanto, il prelievo di un campione di sangue venoso misto, mediante la cateterizzazione dell'arteria polmonare destra.

Tale equazione misura il totale del sangue venoso misto, incorporando nel calcolo sia la quota legata alle aree con un basso rapporto ventilazione perfusione, sia quelle dove è presente un vero shunt (atelettasia) (Peyton et al., 2004).

Il risultato dello shunt è solitamente espresso come una percentuale.

Il contenuto di ossigeno dei tre componenti può essere misurato o calcolato con la formula:

$$Cc'o_2 = [Hb * 1,34 * Sc'O_2] + (0,0031 * Pc'O_2)$$

$$CaO_2 = [Hb * 1,34 * Sa'O_2] + (0,0031 * Pa'O_2)$$

$$Cv'o_2 = [Hb * 1,34 * Sv'O_2] + (0,0031 * Pv'O_2)$$

Dove :

Hb è la concentrazione dell'emoglobina

1,34 è la capacità di legare l'ossigeno dell'emoglobina

0,0031 è il coefficiente di solubilità dell'ossigeno nel sangue

$Pc'O_2$ rappresenta la pressione parziale dell'ossigeno presente alla fine dei capillari polmonari. Tale valore viene considerato uguale alla tensione dell'ossigeno a livello alveolare ovvero uguale alla PAO_2 la quale viene calcolata mediante la legge di Fick.

PaO_2 è la pressione parziale di ossigeno a livello arterioso

PvO_2 è la pressione parziale di ossigeno nel sangue venoso misto.

SaO_2 saturazione dell'emoglobina a livello arterioso

ScO_2 saturazione dell'emoglobina a livello capillare

$Sv'O_2$ saturazione dell'emoglobina a livello del sangue venoso misto

(Briganti et al., 2015)

Un metodo alternativo usato per il calcolo dello shunt, in modo non invasivo, è rappresentato dalla stima dello shunt definito anche *shunt fisiologico (F-shunt)*, questo metodo prevede l'utilizzo di un unico campione arterioso periferico.

Questo metodo però prevede che per il valore di $Cv'o_2$, o la differenza di contenuto di ossigeno arterioso venoso, sia assunto un valore fisso.

Gli studi effettuati su pazienti umani gravemente malati, ricoverati in terapia intensiva hanno dimostrato che questo indice ha una miglior correlazione con la formula di Berggren per la valutazione dello shunt rispetto agli indici di tensione di ossigeno.

Tuttavia la maggiore attendibilità di un prelievo arterioso misto per la determinazione della $Cv'o_2$, rimane il gold standard per la valutazione dello shunt (Kathirgamanathan et al., 2009).

Anche nel caso di modelli matematici che prevedono vari pattern di alterazione polmonare lo shunt calcolato risulta essere il metodo migliore per la valutazione dell'efficienza polmonare in quanto a prognosi e trattamento dei soggetti.

In accordo, tuttavia, agli altri studi, anche in questo caso il calcolo dell'*F-shunt* risulta essere un buon indice per la valutazione dei diversi pattern polmonari rispetto a gli altri indici OTI (Kathirgamanathan et al., 2009).

Quello che è stato ritrovato in medicina umana è stato riprodotto con successo anche nei modelli animali. In particolare l'elevata correlazione fra l'*F-shunt* e Qs/Qt è stato riportato nelle pecore (Araos et al., 2012) e anche nei cavalli (Briganti et al., 2015) anche a varie frazioni di ossigeno inspirato (Araos et al., 2012).

La formula utilizzata prevede però varie assunzioni, che fanno variare il valore misurato dello shunt da quello calcolato, come già detto.

$$F\text{-shunt: } (Cc'o_2 - CaO_2) / [(Cc'o_2 - CaO_2) + 3,5 \text{ ml/dl}]$$

Dove

$$Cc'o_2 = [Hb * 1,34 * SpO_2] + (0.0031 * PAO_2)$$

$$CaO_2 = Hb * 1,34 * SpO_2 / [100 + (0,003 * PaO_2)]$$

(Briganti et al., 2015)

Dove:

SpO_2 è la percentuale di saturazione dell'ossigeno

Hb è la concentrazione di emoglobina

$Cc'o_2$ il contenuto capillare di ossigeno

CaO_2 il contenuto arterioso di ossigeno

3,5 ml/dl è la quota fissa assunta per il contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto.

L'assunzione di un valore fisso, derivante da studi in medicina umana, rende dipendente il valore dell'F-shunt da condizioni cardiovascolari stabili (Briganti et al., 2015).

L'uso della formula come surrogato, è infatti usata dal momento in cui le condizioni cardiache del soggetto non facciano presupporre la necessità della cateterizzazione dell'arteria polmonare (Cane et al., 1988).

Gli errori che possono essere fatti mediante tale assunzione sono relativi al fatto che la $Cv'O_2$ è dipendente da diverse variabili che derivano dalla formula di Fick modificata:

$$Cv'o_2 = CaO_2 - (VO_2 / CO)$$

Dove:

CaO_2 è il contenuto arterioso di ossigeno

VO_2 è il consumo di ossigeno

CO è la gittata cardiaca o cardiac output.

Dobbiamo considerare gli ulteriori cambiamenti poi che possono affliggere tali variabili ovvero il fatto che la VO_2 cambia in base alla temperatura corporea e che la gittata cardiaca, a sua volta dipende dal volume di eiezione e frequenza cardiaca (Coetzee et al., 1995).

Nonostante il gold standard rimanga l'uso del campionamento del sangue venoso misto diretto, la buona correlazione fra F-shunt e shunt e il metodo poco invasivo che richiede, cateterizzazione di un'arteria periferica, giustifica l'utilizzo di tale indici, nei soggetti in cui non sussiste una vera indicazione per l'utilizzo della cateterizzazione dell'arteria polmonare.

CAPITOLO 3

VARIAZIONI DELL'EMODINAMICA IN CORSO DI LAPAROSCOPIA

3.1 Variazioni emodinamiche dovute allo pneumoperitoneo

Durante la chirurgia laparoscopica, pneumoperitoneo e cambiamenti di posizionamento del paziente vengono eseguiti per ottenere l'adeguato campo visivo. Lo pneumoperitoneo provoca l'aumento della pressione delle vie respiratorie e della PaCO_2 e diminuisce la compliance polmonare e PaO_2 , influenzando le vie respiratorie (Barnes et al., 1985). Inoltre, a carico del sistema cardiovascolare, aumenta la frequenza cardiaca, la pressione aortica, la pressione arteriosa polmonare e la resistenza vascolare e diminuisce il ritorno venoso e la gittata cardiaca (Ho et al., 1992).

In corso di laparoscopia il posizionamento del paziente cambia, considerando la posizione dell'organo bersaglio e le necessarie manipolazioni. Questo inibisce maggiormente le funzioni cardiovascolari e respiratorie rispetto ai pazienti in posizione orizzontale (Case & Stiles, 1946).

In aggiunta a questi cambiamenti fisiopatologici, possono verificarsi aumenti riflessi del tono vagale e aritmie cardiache (Joris, 2005).

Ripercussioni emodinamiche dello pneumoperitoneo in pazienti sani

L'insufflazione peritoneale con una pressione intra-addominale (IAP) superiore a 10 mm Hg induce alterazioni emodinamiche significative (Struthers AD et al., 1998; Koivusalo et al., 2000). Queste variazioni sono caratterizzate da diminuzioni della portata cardiaca, aumenti di pressione arteriosa e aumenti delle resistenze vascolari sistemiche e polmonari.

Uno studio riferisce la sicurezza dello pneumoperitoneo con anidride carbonica con riguardo al sistema respiratorio e cardiovascolare (biblio James), alle seguenti condizioni: pressione intraperitoneale (IAP) pari o

inferiore a 15 mmHg e un angolo di inclinazione in posizione di Trendelenburg o anti-Trendelenburg pari o inferiore a 15 gradi (Bailey & Pablo, 1999).

In particolare la frequenza cardiaca rimane invariata o aumenta solo leggermente, la gittata cardiaca invece diminuisce in modo proporzionale all'aumento della IAP (Richardson et al., 1976), può rimanere invariata (Gannedahl et al., 1996; Lentschener et al., 2001) o aumentare (Kelman et al., 1972). Queste discrepanze possono essere causate dalle differenze nei tassi di insufflazione di CO₂ e quindi dalla IAP (Dexter SP et al., 1999), dai gradi di inclinazione del paziente, dall'intervallo di tempo tra l'insufflazione e la registrazione dei dati, dalle tecniche utilizzate per valutare l'emodinamica e dalle tecniche anestetiche.

Tuttavia, la maggior parte degli studi hanno mostrato una riduzione della gittata cardiaca (dal 10% al 30%) durante l'insufflazione peritoneale, sia che il paziente si trovi in trendelenburg (Hirvonen et al., 1995) che in anti-trendelenburg (Walder et al., 1997; Joris et al., 1998). La gittata cardiaca, che diminuisce poco dopo l'inizio di insufflazione peritoneale, successivamente aumenta, probabilmente come risultato di stress chirurgico (Walder et al., 1997; Joris et al., 1998).

Diversi studi hanno indicato l'influenza dello pneumoperitoneo e del cambiamento posturale sulla gittata cardiaca e i valori ottenuti post-pneumoperitoneo variano nei diversi studi. La gittata cardiaca dipende dalla contrattilità miocardica e dal ritorno venoso come dal precarico. Motew et al. hanno riferito che la gittata cardiaca aumenta ad una pressione intraperitoneale minore o uguale a 20 mmHg, mentre diminuisce a 30 mmHg (Motew et al., 1973).

Questo perché, a una bassa pressione addominale, un aumento della PaCO₂ può stimolare il sistema nervoso simpatico e aumentare il ritorno venoso e l'output cardiaco. In tal caso il sangue dagli organi intraperitoneali viene spostato alla vena cava inferiore tramite l'azione inotropica positiva del miocardio e la contrazione dei vasi sanguigni periferici. D'altra parte, sotto un'alta pressione addominale, il ritorno

venoso può diminuire tramite compressione della vena cava inferiore, riducendo la gittata cardiaca (Park & Okano, 2015).

Gli effetti avversi che lo pneumoperitoneo causa sull'emodinamica, sono stati confermati da studi che hanno utilizzato come metodo di monitoraggio la cateterizzazione dell'arteria polmonare (Joris et al., 1993; Joris et al., 1998), la bioimpedenza elettrica toracica, (Torrielli et al., 1990; Walder AD et al., 1997) l'eco-doppler esofageo (Muchada et al., 1986) e l'ecocardiografia transesofagea (Branche et al., 1998).

I valori normali intraoperatori della saturazione di ossigeno venoso (SVO₂) e le concentrazioni di lattato suggeriscono che i cambiamenti della portata cardiaca verificati durante lo pneumoperitoneo sono ben tollerati dai pazienti sani (Joris et al., 1998).

Tuttavia, le pressioni di riempimento cardiaco aumentano durante pneumoaddome, (Joris et al., 1993; Joris et al., 1998) e l'aumento paradossale di quest'ultime, può essere spiegato dalla maggiore pressione intratoracica associata allo pneumoperitoneo (Ivankovich et al., 1975; Solis-Herruzo et al., 1991). La pressione atriale destra e la pressione di occlusione dell'arteria polmonare (pulmonary artery occlusion pressure) non possono più essere considerate indici affidabili di pressione del riempimento cardiaco durante pneumoperitoneo.

Il fatto che le concentrazioni di peptide natriuretico atriale rimangano basse, nonostante l'aumento della pressione polmonare capillare di occlusione durante pneumoperitoneo, suggerisce ulteriormente che l'insufflazione addominale interferisce con il ritorno venoso (Hirvonen et al., 1997).

La riduzione del ritorno venoso e la gittata cardiaca possono essere attenuate aumentando il volume circolante prima dello pneumoperitoneo (Ho et al., 1993).

L'aumento della pressione di riempimento può essere realizzato in vari modi: sovraccaricando di fluidi il paziente, inclinandolo leggermente a testa in giù prima dell'insufflazione peritoneale, impedendo il ristagno del sangue con un dispositivo pneumatico sequenziale intermittente a compressione, (Alishahi et al., 2001) o avvolgendo le gambe con bende elastiche (Hirvonen et al., 2000).

Sebbene l'inotropismo sia difficile da valutare, (McLaughlin et al., 1992) la frazione di eiezione del ventricolo sinistro valutata con l'ecocardiografia non sembra diminuire con una IAP di 15 mmHg (Dorsay et al., 1995; Cunningham et al., 1993). Tuttavia, tutti gli studi hanno riportato un aumento della resistenza vascolare sistemica durante pneumoperitoneo. Questo aumento del postcarico non può essere considerato semplicemente come un riflesso simpatico di risposta al calo della gittata cardiaca (Joris et al., 1993; Cunningham et al., 1993), anche perché le resistenze vascolari sistemiche sono aumentate anche negli studi in cui non è stata riportata riduzione della gittata cardiaca (Odeberg et al., 1994; Cunningham et al., 1993).

Mentre un cuore sano, in condizioni fisiologiche può tollerare l'aumento del post-carico, in un paziente cardiopatico le variazioni del post-carico prodotte dallo pneumoperitoneo possono provocare effetti deleteri, e possono portare a ulteriori riduzioni della gittata cardiaca (Harris et al., 1996).

L'aumento della resistenza vascolare sistemica può essere corretto con la somministrazione di agenti anestetici vasodilatatori come isoflurano, oppure farmaci vasodilatatori diretti come nitroglicerina (Feig et al., 1994) o nicardipina (Joris et al., 1995). L'aumento della resistenza vascolare sistemica è considerato essere mediato da fattori meccanica e neuromorali (Wahba et al., 1995) e, il fatto che il ritorno dei parametri emodinamici al livello basale sia graduale e prenda alcuni minuti, suggerisce il coinvolgimento appunto di fattori neuromorali (Harris et al., 1996).

Le catecolamine, il sistema renina-angiotensina, e soprattutto la vasopressina vengono rilasciati durante lo pneumoperitoneo e possono contribuire ad aumentare il post-carico (O'Leary et al., 1996; Mann et al., 1999). La stimolazione meccanica dei recettori peritoneali, inoltre, provoca aumento del rilascio vasopressina, (Melville et al., 1985) con conseguente aumento delle resistenze vascolari sistemiche della pressione arteriosa (Longhurst et al., 1981).

Il fatto che una pressione intraddominale di 14 mmHg sia sufficiente o meno per stimolare questi recettori rimane sconosciuto. L'aumento

della resistenza vascolare sistemica spiega anche perché aumenta la pressione arteriosa, mentre la gittata cardiaca diminuisce (Koivusalo et al., 2000). L'uso di alfa-2agonisti adrenergici, come clonidina o dexmedetomidina (Aho et al., 1992; Laisalmi et al., 2001) e di agenti β -bloccanti (Koivusalo et al., 1998) riduce in modo significativo i cambiamenti emodinamici e anestetici, inoltre l'uso di alte dosi di remifentanil impedisce quasi completamente cambiamenti emodinamici (Lentschener et al., 2001).

Effetto dello pneumoperitoneo in emodinamica regionale

L'aumento della IAP e il posizionamento del paziente in anti-trendelemburg comportano una stasi venosa negli arti inferiori. Il flusso di sangue alla vena femorale diminuisce progressivamente e non si verificano adattamenti al ridotto deflusso venoso femorale causato dallo pneumoaddome, neanche durante procedure prolungate (Jorgensen et al., 1994).

È stato studiato inoltre, l'effetto dell'insufflazione con CO₂ sulla funzionalità renale (Chiu et al., 1994). La diuresi, il flusso plasmatico renale e la diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare raggiungono meno del 50% del valore basale durante colecistectomia laparoscopica e sono significativamente inferiori a quelli registrati durante colecistectomia a cielo aperto (Iwase et al., 1993). In più la diuresi aumenta significativamente dopo la desufflazione.

Permane la polemica per quanto riguarda l'effetto dello pneumoperitoneo con CO₂ sul flusso sanguigno splancnico ed epatico, ed è stata segnalata infatti una riduzione significativa di quest'ultimo negli animali (Ishizaki et al., 1993) e negli esseri umani (Richter et al 1991). Tuttavia, negli altri distretti non sono stati osservati cambiamenti significativi.

Blobner e collaboratori, confrontando lo pneumoperitoneo con CO₂ e lo pneumoperitoneo con aria nei suini, hanno osservato una riduzione del flusso sanguigno splancnico durante lo pneumoperitoneo con aria ma non durante pneumoperitoneo con CO₂ (Blobner et al., 1998). Questi risultati suggeriscono che l'effetto vasodilatatore diretto sulla

circolazione splanchnica che ha la CO_2 può contrastare l'effetto meccanico causato dall'aumento della IAP. Le rare segnalazioni di ischemia mesenterica dopo laparoscopia (Dwerryhouse et al., 1995) suggeriscono inoltre, che gli effetti dello pneumoperitoneo sulla circolazione splanchnica non sono clinicamente significativi.

Per quanto riguarda il flusso sanguigno cerebrale, la sua velocità aumenta durante pneumoperitoneo con CO_2 in risposta all'aumento PaCO_2 (Huettemann et al., 2002). Quando la normocapnia viene mantenuta, in situazione di pneumoperitoneo combinato alla posizione di trendelenburg, non si verificano effetti dannosi sulle dinamiche intracraniche (Kirkinen et al., 1995).

La pressione intracranica tuttavia aumenta durante pneumoperitoneo con CO_2 indipendentemente dalle variazioni della PaCO_2 nei suini con ipertensione endocranica preoperatoria indotta o con normale pressione intracranica (Halverson et al., 1998) e nei bambini con shunt ventricoloperitoneali (Uzzo et al., 1997). La pressione intraoculare invece, non viene influenzata dallo pneumoperitoneo in donne che non hanno malattie dell'occhio preesistenti (Lentschener et al., 1999), invece animali affetti da glaucoma, la pressione intraoculare aumenta leggermente (Lentschener et al., 2000).

Ripercussioni emodinamiche dello pneumoperitoneo in pazienti cardiopatici ad alto rischio.

La dimostrazione di cambiamenti emodinamici significativi durante pneumoperitoneo, solleva il problema della tolleranza a questi cambiamenti da parte dei pazienti cardiopatici.

In pazienti con lieve o grave malattia cardiaca, il modello di cambiamento della pressione arteriosa media, l'output cardiaco e la resistenza vascolare sistemica sono qualitativamente simili a quelli nei pazienti sani (Hein et al., 1997), quantitativamente invece, questi cambiamenti sembrano essere più marcati.

In uno studio comprendente pazienti di classe ASA III o IV, l' SVO_2 risulta diminuita nel 50% dei pazienti, nonostante l'ottimizzazione dell'emodinamica preoperatoria utilizzando un catetere arterioso polmonare (Safran et al., 1993). I pazienti che hanno sperimentato i più

gravi cambiamenti emodinamici con apporto di ossigeno insufficiente, sono quei pazienti che avevano un profilo di bassa gittata cardiaca preoperatoria, bassa pressione venosa centrale e alta pressione arteriosa media e resistenza vascolare sistemica suggerendo un esaurito volume intravascolare.

I ricercatori suggeriscono di aumentare il precarico preoperatorio per compensare l'effetto emodinamico dello pneumoperitoneo. Nitroglicerina endovenosa, nicardipina e dobutamina sono state usate per gestire i cambiamenti dell'emodinamica indotti dall'aumento della IAP in pazienti selezionati con malattia cardiaca (Hein et al.,1997; Feig BW et al., 1999). Nel caso in cui, in alcuni pazienti, la normalizzazione dei parametri emodinamici non si verifici per almeno 1 ora dopo l'intervento, (Portera et al.,1995) può svilupparsi insufficienza cardiaca congestizia nel periodo postoperatorio. Dhoste e colleghi, utilizzando una bassa pressione intraperitoneale (10 mm Hg) e tassi di insufflazione lenti (1 L / min), non hanno osservato alterazioni emodinamiche in pazienti anziani di classe ASA III (Dhoste et al.,1996).

Inoltre le conseguenze emodinamiche dello pneumoperitoneo, in pazienti sottoposti a trapianto di cuore, sono minori in coloro che hanno una buona funzione ventricolare (Joshi et al.,1996).

Infine, diversi studi suggeriscono che cambiamenti emodinamici durante pneumoperitoneo sono ben tollerati dai pazienti obesi (Dumont et al. 1997; Nguyen et al., 2002).

Aritmie cardiache durante laparoscopia

Le aritmie durante la laparoscopia possono avere diverse cause, e tra queste è stato valutato anche l'aumento della PaCO₂; concludendo che non sono correlate con la PaCO₂ e si sviluppano quando quest'ultima è improbabile che sia alta. L'aumento del tono vagale può derivare dall'improvviso stiramento del peritoneo e dall'elettrocoagulazione delle tube di Falloppio (Brantley & Riley, 1988) e si possono sviluppare bradicardia, aritmie cardiache e asistolia. La stimolazione vagale si accentua se il livello dell'anestesia è troppo superficiale o se il paziente

sta assumendo β -bloccanti. Questi eventi sono facilmente e rapidamente reversibili e il trattamento consiste nell'interruzione dell'insufflazione, nella somministrazione di atropina oppure nell'approfondimento dell'anestesia dopo il recupero della frequenza cardiaca. Irregolarità cardiache si verificano di solito in fase precoce di insufflazione, quando i cambiamenti emodinamici e fisiopatologici sono più intensi. Per questo motivo, le aritmie possono costituire un campanello d'allarme verso l'intolleranza ai disturbi emodinamici, soprattutto in pazienti con malattia cardiaca nota o latente. Infine, una causa grave di aritmia cardiaca può essere anche l'embolia gassosa.

3.2 Variazioni emodinamiche dovute al posizionamento

Nei soggetti normotesi, la posizione di Trendelenburg risulta in un aumento della pressione venosa centrale e della gittata cardiaca. La risposta riflessa barocettoriale di aumento della pressione idrostatica, consiste in una vasodilatazione sistemica e in una bradicardia, che va a stabilizzare la condizione cardiovascolare.

Anche se questi riflessi possono essere compromessi durante l'anestesia generale, i cambiamenti emodinamici indotti da questa posizione durante la laparoscopia rimangono insignificanti (Torrielli et al., 1990; Hirvonen et al., 1995.)

Tuttavia, il volume del sangue e le variazioni di pressione centrale sono maggiori nei pazienti con malattia coronarica, specialmente in quelli con scarsa funzione ventricolare, causando potenzialmente un deleterio aumento della domanda di ossigeno del miocardio (Wilcox et al., 1988). Il Trendelenburg può anche influenzare la circolazione cerebrale, in particolare in caso di conformità cranica piccola (Rosenthal et al., 1997), e provocare elevazione della pressione venosa intraoculare, che può degenerare in glaucoma acuto (Lentschener et al., 1996).

Sebbene la pressione intravascolare aumenti nella parte superiore del tronco, in trendelenburg diminuisce la pressione trasmurale nei visceri pelvici, riducendo la perdita di sangue, ma aumentando il rischio di embolia gassosa (Wilcox et al., 1988). Con la posizione di anti-Trendelenburg invece, si ha una riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa risultante nella riduzione del ritorno venoso (Joris et

al., 1993) e questa diminuzione della gittata cardiaca accentua i cambiamenti emodinamici indotti dallo pneumoperitoneo.

Più è ripida l'inclinazione, maggiore è la caduta della gittata cardiaca. Poiché lo pneumoperitoneo aumenta ulteriormente il ristagno di sangue nella gambe, (Jorgensen et al.,1994) qualsiasi fattore aggiuntivo che contribuisca a disfunzioni circolatorie dovrebbe essere evitato.

Inoltre uno studio del 1988 ha riportato che, quando l'angolo di inclinazione è di 30 gradi, la pressione arteriosa media aumenta sia in Trendelenburg che in anti-Trendelenburg (Hainsworth & Al-Shamma et al., 1988).

Un aumento della pressione arteriosa polmonare può essere associato con un aumento della pressione intratoracica, cambiamenti di ritorno venoso e cambiamenti nella funzionalità cardiaca. Nella posizione di Trendelenburg, le variazioni di pressione arteriosa polmonare si hanno soprattutto prima dello pneumoperitoneo; dopo lo pneumoperitoneo al contrario sono stati meno marcati rispetto alla posizione di anti-Trendelenburg. Questa situazione è stata associata a cambiamenti posturali legati ad alterazioni del ritorno venoso e al riflesso della pressione (Sibbald et al., 1977).

3.3 Variazioni emodinamiche dovute alla PEEP

L'apertura e la chiusura ciclica degli alveoli atelettasici e delle piccole vie aeree distali che si verifica con la respirazione meccanica, è noto per essere un meccanismo che può portare a danno polmonare (Dreyfuss & Saumon, 1998). Per evitare lo stress eccessivo indotto da questi meccanismi alveolari, il dereclutamento alveolare e successivamente il danno polmonare acuto, sono stati trovati necessari alti livelli di pressione positiva di fine espirazione (PEEP). Inoltre, la PEEP risulta utile per controbilanciare l'aumento della massa polmonare in caso di edema, infiammazione, infiltrazioni e mantenere altresì normale la capacità funzionale residua (FRC) (Maggiore et al., 2001).

Dunque, l'applicazione di elevati livelli di PEEP è spesso consigliata (Rouby et al., 2002). Nonostante questa metodologia di ventilazione sia utile per mantenere o ripristinare l'ossigenazione in caso di danno polmonare acuto, può influenzare la funzione cardiaca in modo complesso e spesso imprevedibile.

In assenza di una insufficienza ventricolare preesistente, la PEEP di solito diminuisce la gittata cardiaca, come è noto infatti negli studi classici di Cournand et al., in cui vengono analizzati gli effetti della ventilazione a pressione positiva (Cournand A et al., 1948). Da questa ricerca è stato concluso che la ventilazione a pressione positiva provoca un limitato riempimento del ventricolo destro poiché, l'elevata pressione intratoracica (ITP) porta al calo del flusso venoso verso il torace e quindi, a una ridotta gittata cardiaca. Questo insieme di risposte emodinamiche intratoraciche alla ventilazione a pressione positiva, è alla base della relazione tra la PEEP e la circolazione cardiopolmonare.

La presenza della PEEP di solito non provoca variazioni sulla frequenza cardiaca (Viquerat et al., 1983), ma causa un calo della gittata cardiaca data dalla riduzione della gittata sistolica.

Quindi, la discussione sui cambiamenti della gittata cardiaca indotti dalla PEEP può limitarsi ad analizzare i cambiamenti del volume di eiezione sinistro e le sue determinanti: precarico, postcarico, contrattilità e compliance ventricolare.

Prima di analizzare come la PEEP influenza le determinanti della gittata sistolica, va sottolineato che la ventilazione con PEEP, come qualsiasi altra manovra di ventilazione attiva o passiva, in primo luogo colpisce la funzionalità cardiaca, modificando volume il polmonare e la pressione intratoracica (Pinsky, 1997).

Effetti della PEEP

Gli effetti della PEEP prevalgono sul precarico e sul post carico ventricolare sinistro .

1) Effetti sul precarico ventricolare sinistro: gli effetti della PEEP sul precarico ventricolare sinistro dipendono dai cambiamenti nel ritorno

venoso sistemico, dal volume di eiezione del ventricolo destro e dal riempimento ventricolare sinistro.

a) Effetti sul ritorno venoso sistemico

A regime, la gittata cardiaca deve essere uguale al ritorno del sangue al cuore.

Il ritorno venoso al cuore include il volume sanguigno interessato a provocare pressione nelle camere di riempimento (volume stressato) (Scharf, 1996), la compliance venosa, la resistenza al ritorno venoso e la pressione di eiezione destra, che coincide con la pressione atriale destra (RAP). Inoltre la pressione atriale destra è controllata dalla funzionalità cardiaca e dall'interazione tra la funzionalità cardiaca e la funzione del circuito sanguigno di determinare la portata cardiaca (Magder & Scharf, 2001). Il ritorno venoso è massimo quando la RAP è uguale a zero.

La pressione nelle vene e venule, equivalente alla pressione idrostatica che riempie il sistema, è chiamata pressione sistemica media (Pms) ed è determinata dal volume di riempimento delle vene e dalla loro compliance (cambiamento nel loro volume dato dalla pressione).

Qualsiasi aumento della PEEP, aumentando volume polmonare, e quindi la pressione intratoracica, dovrebbe diminuire il ritorno venoso, diminuendo il gradiente di pressione e, di conseguenza, decelerando il flusso venoso, diminuendo il riempimento ventricolare destro e l'eiezione ventricolare.

Tuttavia, come suggerito da Scharf et al. 1977 e, più tardi dimostrato in studi sperimentali (Fessler et al., 1991; Nanas et al., 1992), la PEEP può anche aumentare la Pms, preservando in tal modo il gradiente del ritorno venoso. Questo aumento della Pms, può essere dovuto ad un aumento del volume sanguigno stressato o a una stimolazione simpatico-adrenenergica, potrebbe tamponare la diminuzione del ritorno venoso PEEP-indotta e portare verso valori più elevati di gittata cardiaca.

Inoltre, è stato dimostrato, che il collasso della vena cava inferiore indotto dalla PEEP negli esseri umani è molto

improbabile per ragioni anatomiche, altresì è alto l'indice di collassabilità della parte toracica della cava superiore (Vieillard-Baron et al., 2001).

Poiché la percentuale di ritorno venoso dedicato alla vena cava superiore è vicino al 25%, una marcata improvvisa riduzione delle dimensioni del vaso ha conseguenze notevoli per il riempimento ventricolare destro.

Al contrario, tuttavia, non si nota la tendenza al collasso nei pazienti studiati da Jellinek. Queste differenze possono essere facilmente spiegate con lo stato del volume dei singoli paziente (Jellinek et al., 2000).

Il ritorno venoso sistemico dipende dallo stato di riempimento basale, che sarà sostanzialmente influenzato dagli effetti della crescente pressione delle vie aeree (quindi dall'insufflazione polmonare), sul volume sistolico e sulla gittata cardiaca. Questo spiega come in pazienti con lesioni polmonari acute, la pressione atriale destra (RAP) basale sia più sensibile nel predire la successiva depressione emodinamica indotta da un'apnea svolta con una pressione positiva di 30 cm H₂O (reclutamento polmonare) (Jellinek et al., 2000).

I pazienti con RAP basale <10 mmHg hanno dimostrato una più profonda depressione emodinamica rispetto ai pazienti con RAP basale più alta, portando questi pazienti ad una potenziale ipoperfusione d'organo.

b) Effetti sul volume di eiezione del ventricolo destro

La capacità di eiezione del ventricolo destro dipende dal volume di riempimento (precarico), dalla sua contrattilità e dalla pressione contro la quale il ventricolo destro deve espellere il volume sanguigno. Mentre la PEEP diminuisce il precarico, indebolendo il ritorno venoso sistemico, aumenterà il postcarico del ventricolo destro.

L'esatta interazione tra la pressione di espulsione del ventricolo destro, l'impedenza dell'ingresso polmonare e la funzione

sistolica ventricolare destra è difficile da definire. Questo perché l'espulsione ventricolare destra è più 'continua' in natura rispetto alla contrazione del ventricolo sinistro, dato che utilizza una pressione endoluminale maggiore sfruttando le fibre muscolari condivise nel setto interventricolare, ed espelle nel sistema vascolare polmonare che ha un'impedenza molto variabile ma in genere bassa (Mebazaa et al., 2004).

Il postcarico ventricolare destro, dall'equazione di LaPlace, è una funzione del prodotto tra volume telediastolico e pressione telesistolica del ventricolo destro (Maughan et al., 1979). Durante la ventilazione con PEEP, tuttavia, l'esatta valutazione di questi parametri è difficile a causa, sia delle incertezze nel calcolo delle pressioni transmurali come discusso in precedenza, sia per le difficoltà di ottenere adeguate misurazioni dei volumi ventricolari (Tulevski et al., 2002).

L'aumento della pressione arteriosa polmonare, che equivale alla pressione di espulsione ventricolare destra, aumenta il postcarico destro, impedendo così l'eiezione ventricolare (Tulevski et al., 2002). Se il ventricolo destro non svuota quanto prima, il volume sistolico diminuirà e il volume destro telediastolico aumenterà (Maughan et al., 1979), incrementando ulteriormente lo stress della parete ventricolare destra, contribuendo all'insorgenza di cuore polmonare acuto e collasso cardiovascolare.

In tale ambito, troviamo importante il ruolo del pericardio, il quale ha come funzione primaria quella di influenzare le dinamiche di riempimento cardiaco esercitando un vincolo alle forze esterne esercitate sul cuore, impedendo un'eccessiva dilatazione, emorragie miocardiche o insufficienza valvolare (Takata & Robotham, 2001). La PEEP può modificare la resistenza vascolare polmonare (PVR), e quindi il postcarico ventricolare destro, attraverso diversi meccanismi.

In primo luogo, la PEEP può ridurre la PVR riducendo l'aumento del tono vasomotorio polmonare dovuto alla vasocostrizione polmonare ipossica.

Se la PEEP recluta gli alveoli atelettasici, aumentando così la PO_2 regionale, la vasocostrizione polmonare ipossica verrà ridotta, il tono vasomotore polmonare cadrà e l'eiezione ventricolare destra migliorerà (Marshall et al., 1994). In secondo luogo, la PEEP influisce sulla PVR cambiando il volume polmonare. La PVR è legata al volume polmonare in modo bimodale: come il volume polmonare aumenta da volume residuo a CFR, la PVR diminuisce e aumenta la capacità vascolare; come il volume polmonare continua ad aumentare da CFR a capacità polmonare totale, la PVR aumenta e la capacità vascolare diminuisce.

Questo comportamento bifasico è spiegato dalla presenza di due diversi tipi di vasi intra parenchimali: i vasi intra-alveolari che vengono compressi quando il volume polmonare aumenta, mentre i vasi extra-alveolari sono esposti a forze espansive quando il volume polmonare aumenta.

A volumi polmonari sotto CFR, gli effetti sui vasi extraalveolari predominano e la PVR diminuisce. Come il volume polmonare aumenta sopra la CFR, predominano gli effetti sui vasi intra-alveolari e la PVR aumenta (Burton et al., 1958).

In sintesi, gli effetti della PEEP sull'output del ventricolo destro dipendono: da come la PEEP cambia il volume polmonare rispetto alla normale CFR, dalla misura in cui si può alleviare la vasocostrizione polmonare ipossica e dalla variazione complessiva della pressione arteriosa polmonare.

In uno studio sugli ovini con danno polmonare acuto, Luecke et al. hanno dimostrato che il volume telediastolico del ventricolo destro e la frazione di eiezione ventricolare destra rimangono ben conservati fino a una PEEP di 21 cmH₂O; dimostrando che la PEEP non inficia necessariamente sull'attività ventricolare (Luecke et al., 2004).

c) Effetti sul riempimento ventricolare sinistro e sull'interdipendenza ventricolare.

Ogni diminuzione del ritorno venoso sistemico e quindi anche dell'afflusso al ventricolo destro, nel giro di pochi battiti cardiaci, causa una riduzione del ritorno venoso polmonare e dell'afflusso al ventricolo sinistro.

In aggiunta a questo accoppiamento passivo ventricolare di destra e di sinistra, la PEEP può avere effetti diretti sul riempimento ventricolare e quindi, sul precarico ventricolare di sinistra.

Inoltre, poiché i due ventricoli condividono pacchetti di fibre comuni, un setto interventricolare comune, e coesistono all'interno dello stesso spazio pericardico, sono sottoposti al vincolo del pericardio; quindi sostanziali aumenti di volume ventricolare destro limitano il riempimento ventricolare sinistro, salvo in gravi stati ipovolemici.

Questa parallela interazione tra i ventricoli, per cui la funzione di uno influenza la funzione dell'altro, si chiama interdipendenza ventricolare (Weber et al., 1981; Scharf & Brown, 1982).

Il volume telediastolico ventricolare destro durante inspirazione spontanea, sposta il setto interventricolare verso il ventricolo sinistro (Brinker et al., 1980). Poiché il ventricolo destro si dilata, la compliance diastolica del ventricolo sinistro viene ridotta, riducendo il volume telediastolico sinistro.

Durante la ventilazione a pressione positiva con PEEP, il volume recepito dal ventricolo destro è minore rispetto a quello recepito in respirazione spontanea; riducendo così l'interdipendenza ventricolare e permettendo un aumento del volume ventricolare sinistro per le pressioni di riempimento (Olsen et al., 1983). Oltre agli spostamenti del setto interventricolare, con l'aumento della ITP si possono avere cambiamenti nella forma della cavità ventricolare sinistra, causando una disomogeneità nelle variazioni di pressioni superficiali cardiache (Santamore et al., 1984; Cassidy et al., 1989).

Negli animali, la PEEP ha dimostrato di causare l'appiattimento del ventricolo sinistro, che risulta avere superficie maggiore sulla parete libera (Cassidy et al., 1982; Cassidy et al., 1984). Negli esseri umani, la PEEP aumenta il raggio di curvatura del setto (Cassidy et al., 1979; Haynes et al., 1980).

La PEEP, è stato dimostrato in alcuni studi, può anche portare a diminuzione della compliance ventricolare sinistra, dovuta a cambiamenti nella conformazione del ventricolo o una maggiore rigidità nel polmone dilatato circostante (Lloyd Jr, 1982).

In sintesi, il precarico ventricolare sinistro durante ventilazione con PEEP è prevalentemente colpito dalla diminuzione del ritorno venoso sistemico e / o dalla diminuzione dell'eiezione ventricolare destra.

2) Effetti sul volume di eiezione del ventricolo sinistro

La funzionalità del ventricolo sinistro dipende dal suo volume di riempimento (precarico), dalla sua contrattilità e dalla pressione contro la quale deve espellere la gittata sistolica (post-carico). Mentre la PEEP diminuisce il precarico, il suo effetto sulla contrattilità ventricolare sinistra ha probabilmente generato più polemiche di ogni altro aspetto, sull'interazione cuore-polmone. Questo nasce in parte dalla difficoltà di definire la funzione miocardica, e dalla difficoltà nel misurarla (Fessler, 2001). Un metodo comunemente usato per misurare la funzione del miocardio è il rapporto di Starling; tra la pressione di riempimento di un ventricolo e la sua meccanica di eiezione (SV, la gittata cardiaca, lavoro, potenza). Questo rapporto è fisiologicamente rilevante perché, la normale funzionalità ventricolare richiede che essi garantiscano adeguate quantità di sangue ai tessuti a pressioni di riempimento accettabilmente basse (LeWinter & Osol, 2001), ponendo particolari problemi durante la ventilazione meccanica ad alta ITP.

In contrasto con il suo effetto sul ventricolo destro, la PEEP va a diminuire post-carico ventricolare sinistro. La PEEP infatti aumenta la pressione attorno alle strutture nel torace e, in minor misura, anche nella cavità addominale rispetto alla pressione atmosferica. Poiché il resto della circolazione è a pressione atmosferica, questo si traduce nel fatto che la maggior parte della circolazione sistemica ha valori inferiori alla pressione del ventricolo sinistro e dell'aorta toracica (Klinger, 1996).

Pertanto, ad una maggiore ITP, con una pressione arteriosa costante, la forza necessaria per espellere il sangue dal ventricolo sinistro è minore in un modo esattamente analogo alla diminuzione della pressione arteriosa, a ITP costante (Pinsky et al., 1982; Fessler et al., 1992).

Rimane il fatto che sia difficile valutare se la riduzione del post-carico, dovuta alla PEEP, sia effettivamente dovuta ad una riduzione nella pressione trasmurale telediastolica ventricolare sinistra o semplicemente legata alla comune diminuzione osservata nella pressione arteriosa media.

Qualunque sia la componente principale della riduzione del post carico ventricolare sinistro indotto dalla PEEP, di solito non porta ad aumento della gittata cardiaca, e gli effetti negativi sul riempimento ventricolare di solito predominano.

Un cuore insufficiente, tuttavia, è più sensibile al diminuito post-carico. I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sono di solito ipervolemici, perciò meno sensibili alla diminuzione del precarico. Quindi, in modo analogo agli effetti dei vasodilatatori sull'CHF, la portata cardiaca potrebbe salire quando la PEEP viene applicata ai pazienti con scarsa funzione miocardica (Scharf, 2001).

Oltre a questi effetti meccanici diretti, tuttavia, gli effetti benefici della PEEP in questi pazienti possono anche essere mediati da un poco compreso riflesso di vasodilatazione e da alterazioni della funzione simpatico-adrenenergica (Genovese et al., 1995).

La ventilazione a pressione positiva e la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) vengono utilizzate nella terapia nei pazienti con edema polmonare acuto e CHF (Kaneko et al., 2001; Nadar et al., 2005), però a tal proposito vanno spese alcune parole.

In primo luogo, la ventilazione meccanica con PEEP è spesso considerata equivalente alla CPAP, tuttavia la PEEP produce un'aumento della ITP durante tutte le fasi del ciclo respiratorio, mentre la CPAP fa sì che la ITP aumenti a fine espirazione, ma diminuisca durante l'inspirazione. Pertanto, gli effetti sul ritorno venoso della PEEP sono maggiori rispetto a quelli con la CPAP (Scharf, 2001).

In secondo luogo, la CPAP nei pazienti con scompenso cardiaco, in particolare in quelli con concomitante apnea ostruttiva del sonno, eserciterà gran parte dei suoi effetti benefici riducendo l'elevazione del tono simpatico, influenzando la funzione autonoma, piuttosto che il carico ventricolare.

In terzo luogo, la crescente pressione superficiale cardiaca potrebbe portare ad una diminuzione del flusso sanguigno coronarico a causa della maggiore pressione superficiale epicardica e/o aumento della pressione atriale destra.

Tuchker e Murray nel 1973, facendo uso della PEEP, riferirono un calo del flusso ematico miocardico sproporzionato rispetto alla diminuzione del suo lavoro. In relazione a questo fatto, conclusero che la PEEP poteva risultare pericolosa nel caso in cui il flusso coronarico fosse ridotto, come in caso di patologia coronarica. Risulta quindi necessaria, particolare cautela nel trattamento con alti livelli di PEEP di pazienti con cardiopatia ischemica (Scharf, 2001).

Oltre a pazienti con CHF e edema polmonare cardiogeno, un'altra categoria di pazienti in cui l'applicazione della CPAP e PEEP risulta utile, è quella affetta da broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD).

In questi pazienti affetti da COPD grave, la PEEP applicata esternamente è utile per contrastare l'eventuale presenza di PEEP intrinseca, infatti la PEEP esterna riduce le oscillazioni di ITP

soprattutto durante la ventilazione spontanea, riducendo così il sovraccarico cardiaco.

Pertanto, l'applicazione della PEEP può essere estremamente vantaggiosa in questi pazienti da un punto di vista emodinamico (Luecke & Pelosi, 2005).

3.5 Monitoraggio emodinamico : IBP

La prima misurazione della pressione arteriosa risale al 1733, quando il reverendo Hales, un veterinario inglese, documentò la prima misurazione della pressione arteriosa collegando un sottile tubo di vetro all'arteria crurale di una cavalla. Nel 1847, più di 100 anni dopo, Carl Ludwig presentò il suo chimografo, costituito da un tubo di vetro dalla forma a U collegato a un'arteria.

Attualmente, la pressione arteriosa può essere misurata attraverso una misurazione invasiva e non invasiva, ma il primo risulta il metodo più attendibile.

La tecnica invasiva di misurazione della pressione arteriosa (IBP) con trasduttore, non solo è la più accurata, ma permette una misurazione continua in tempo reale e la possibilità di avere una rappresentazione grafica del polso arterioso tramite visualizzazione di un pletismogramma, ampliando così il numero di informazioni acquisite sulla base di osservazioni qualitative del tracciato. In corso di anestesia è normalmente indicato, al fine di ottenere un'adeguata perfusione, mantenere una pressione arteriosa media (MAP) sopra i 60 mmHg. Va ricordato, tuttavia, che la metodica misura la pressione sistolica e quella diastolica, mentre la media è solamente frutto di calcolo. La versione più evoluta di misurazione diretta della pressione arteriosa, è tramite un manometro e un trasduttore.

Esso è costituito da una membrana flessibile, a un lato della quale si trova la pressione da misurare, mentre dall'altro è indicata una pressione nota di riferimento. Nel caso della misurazione della pressione arteriosa si troverà quindi da un lato il sangue e dall'altro la pressione atmosferica, per la quale il trasduttore viene calibrato all'inizio della procedura. Inserito nella membrana c'è un semplice circuito elettrico noto come ponte di Wheatstone. L'uso di un

sistema apparentemente complicato come il ponte di Wheatstone permette di amplificare variazioni di resistenza di per sé piccolissime. Inoltre i trasduttori, inizialmente con resistenze in platino o nickel, poco influenzabili dai cambiamenti di temperatura, per motivi economici sono oggi costituiti da cristalli di silicio. Tale materiale è molto più facilmente influenzato dalla temperatura, ma il ponte di, introducendo un calcolo per differenza tra quattro resistenze tutte sottoposte alla stessa temperatura, elimina il problema (Franci & Rocchi, 2012).

In sostanza, i sistemi di misurazione della IBP comunemente utilizzati, sono costituiti da una colonna di fluido che collega direttamente il sistema arterioso a un trasduttore di pressione (accoppiamento idraulico). La forma d'onda della pressione del polso arterioso viene trasmessa mediante una colonna di liquido, al trasduttore di pressione dove viene convertito in un segnale elettrico, il quale viene quindi elaborato, amplificato e convertito in una visualizzazione grafica da un microprocessore (Jons & Pratt, 2009).

Il materiale necessario a compiere questo tipo di misurazioni è costituito da:

- catetere arterioso (20-22G), generalmente inserito nel ramo perforante distale dell'arteria metatarsale, nel solco tra il primo e il secondo metatarso.
- Prolunga contenente soluzione eparinata che collega il catetere al trasduttore
- Trasduttore
- Riserva di soluzione eparinata posta sotto pressione (normalmente 300 mmHg) e collegata al trasduttore, con un riduttore di flusso che garantisce un passaggio costante con il fine di mantenere la pervietà del catetere. Per procedure brevi, la riserva di eparinata viene sostituita iniezioni manuali.
- Microprocessore che converte il segnale elettrico in un grafico

L'aspetto più interessante della IBP con un trasduttore è la possibilità di visualizzare sul monitor non solo il valore di pressione,

ma anche il pletismogramma del paziente. L'osservazione di tale onda permette di dedurre alcune informazioni di carattere qualitativo. Nel valutare la forma della curva, tuttavia va tenuto a mente che tanto più ci si allontana dal cuore, tanto più aumenta l'influenza del tono vasale su di essa.

L'area sotto la componente sistolica della curva, che termina con la proiezione sull'asse temporale dell'inizio del picco dicrotico (il secondo punto di elevazione sulla curva), può fornire un'idea del volume di eiezione. L'inclinazione della curva si correla alla contrattilità cardiaca, tanto più è perpendicolare tanto più elevata è la contrattilità. Una lenta discesa della curva in fase diastolica può essere indice di un elevato tono vasale o di vera e propria vasocostrizione, mentre una discesa molto rapida indica vasodilatazione e ipovolemia (Franci & Rocchi, 2012).

CAPITOLO 4

STUDIO CLINICO

4.1 Introduzione

L'applicazione della PEEP in corso di ventilazione a pressione positiva permette di prevenire l'atelettasia polmonare indotta da anestesia generale e di migliorare quindi l'ossigenazione del paziente. Questa pratica risulta ancora più utile in corso di chirurgia laparoscopica, dato che lo pneumoaddome va a causare alterazioni sulla meccanica ventilatoria e sull'emodinamica dell'organismo. L'incremento della pressione intraddominale induce uno spostamento craniale del diaframma con una conseguente compressione dei lobi polmonari più caudali, causando la chiusura delle piccole vie respiratorie e atelettasia portando a un calo della compliance polmonare (Georges, 2006). Inoltre, il posizionamento del paziente in Trendelenburg sposta i visceri in senso craniale e questa procedura viene utilizzata, per migliorare la visibilità durante chirurgia addominale in laparoscopia, ma anche per aumentare il ritorno venoso. Questa posizione aumenta la pressione venosa centrale, la pressione intracranica e intraoculare, il lavoro del miocardio, la pressione venosa polmonare e va a diminuire la compliance polmonare e la capacità funzionale residua (Tolksdorf et al., 1992).

Monitorando i gas ematici e alveolari attraverso emogasanalisi arterioso, possiamo verificare come varia l'ossigenazione in corso di laparoscopia, in seguito all'applicazione della PEEP oppure in caso di assenza di quest'ultima.

4.2 Scopo del lavoro

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'influenza della PEEP in corso di chirurgia laparoscopica attraverso l'emogasanalisi.

4.3 Materiali e metodi

Animali: per questo studio sono stati utilizzati 18 cani di sesso femminile e uno di sesso maschile di proprietà, pervenuti all'ospedale didattico "Mario Modenato" per interventi di chirurgia laparoscopica. Gli animali reclutati appartenevano a razze diverse, con peso compreso tra i 10 e i 50 kg ed età compresa tra gli 8 mesi e 13 anni.

Visita clinica: gli animali sono stati sottoposti a visita clinica e ad esami emato-biochimici al fine di valutarne lo stato di salute. Inoltre i proprietari hanno firmato un consenso informato alla procedura.

Procedura chirurgica: gli animali dello studio sono stati sottoposti a ovariectomia laparoscopica, ovarioisterectomia laparoscopica e a orchietomia laparoscopica per testicolo ritenuto.

Protocollo anestesilogico: come prima cosa, è stato applicato un catetere venoso alla vena cefalica previa tricotomia e campo chirurgico. Successivamente ai pazienti è stata collegata una flebo di Ringer lattato a 5-10 ml/kg/h che è stata mantenuta per tutta la procedura. I soggetti sono stati premedicati con 0,2 mg/kg di metadone (Semfortan, 10 mg/ml, Dechra) endovena, indotti con 4-8 mg/kg di propofol (Proposure® 10 mg/ml, CIAM S.r.l.) e mantenuti con isofluorano (Isoflo®, Estève, S.p.A.) in miscela di ossigeno. La copertura analgesica intraoperatoria, è stata garantita tramite infusione continua con fentanyl a 3-10 mcg/kg/h (Fentadon® 50 mcg/ml, CIAM S.r.l.). Prima di entrare in sala operatoria, ad ogni cane è stato applicato un catetere arterioso al livello dell'arteria metatarsale dorsale.

Ventilazione: per quanto riguarda la ventilazione, una volta giunti in sala e una volta che il paziente è stato stabilizzato è stata organizzata la baseline ventilatoria. Ai soggetti è stato somministrato rocuronio (Esmeron 10mg/ml msd) alla dose di 0,5 mg/kg EV in modo da sopprimere completamente la respirazione spontanea. Successivamente alla somministrazione di rocuronio è stato effettuato il reclutamento alveolare con una pressione di picco pari a 30 cm H₂O per 15 secondi. A questo punto sono stati impostati i parametri ventilatori nel modo seguente: volume tidale 10-12 ml/kg, frequenza respiratoria 10 apm, pausa inspiratoria 25%, I:E=1:2, FiO₂ > 0,9.

La frequenza respiratoria è stata variata in modo da mantenere l'EtCO₂ tra 35 e 45 mmHg.

Post-operatorio: Al risveglio dall'anestesia, gli animali sono stati trattati carprofen (Rimadyl 50mg/ml, PFIZER ITALIA S.r.l.) e poi ricoverati per una notte presso l'ospedale. Passate 4 ore dal primo metadone, come terapia del dolore è stato somministrato ancora metadone a 0,2 mg/kg IM ogni 4-6 ore.

Monitoraggio: Con il fine di valutare il piano anestesiológico, i parametri cardiovascolari e ventilatori sono stati registrati i seguenti dati ogni 5 minuti: frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa media, EtCO₂, volume tidalico, compliance, Pressione di picco delle vie aeree, EtIso, temperatura.

Tempi analizzati:

- IND: induzione
- prep: due tempi di preparazione che intercorrono tra l'induzione e l'arrivo nella sala chirurgica.
- SALA: primo monitoraggio preso in sala.
- PP: 5-10 min prima dello pneumoperitoneo. Tempo in cui si esegue il reclutamento.
- INSUFFL: Tempo a cui viene effettuata l'insufflazione.
- intra: due tempi intraoperatori.
- DP: 20 minuti dopo lo pneumoperitoneo
- DESUFF: desufflazione
- post desuff: 5 minuti dopo la desufflazione.
- FP: 10 minuti dopo la fine dello pneumoperitoneo

Emogasanalisi: Nell'arco della procedura sono stati effettuati 5 emogasanalisi arteriosi, dei quali il primo e l'ultimo ad animale sveglio (FiO₂=0,21) e i restanti durante l'anestesia (FiO₂ > 0,9). Il primo (T1) è stato effettuato da sveglio, il secondo (T2) 5-10 min prima dell'induzione dello pneumoperitoneo (PP), il terzo (T3) 20 min dopo lo pneumoperitoneo (DP), il quarto (T4) 10 min dopo la desufflazione (FP) e il quinto (T5) 20 minuti dopo l'estubazione. Il primo emogas è stato effettuato grazie a un prelievo arterioso effettuato direttamente dall'arteria metatarsale, gli altri emogas sono stati ottenuti mediante

prelievo dal catetere arterioso applicato per il monitoraggio della pressione invasiva, tramite il metodo delle 3 siringhe.

Come valori utili al nostro studio sono stati in considerazione: PaO₂, PaCO₂, pH, lattati e Hct.

Inoltre sono stati calcolati e analizzati:

Fshunt: frazione di shunt calcolato secondo la seguente formula

$$(Cc'o_2 - CaO_2) / [(Cc'o_2 - CaO_2) + 3,5 \text{ ml/dl}]$$

PaO₂/FiO₂: rapporto tra la pressione parziale di ossigeno arterioso e la frazione di ossigeno inspirata.

P(A-a)O₂ : gradiente alveolo arterioso calcolato tramite la seguente formula

$$P(A - a) = PAO_2 - PaO_2$$

Gruppi dello studio: I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi

1. **PEEP POST:** PEEP a 5 cm H₂O impostata 5 minuti dopo lo pneumoperitoneo
2. **PEEP PRE:** PEEP a 5 cm H₂O impostata 5 minuti prima dello pneumoperitoneo
3. **NO PEEP:** I soggetti non hanno ricevuto PEEP durante la ventilazione

Il primo e il terzo gruppo comprendono 6 casi, il secondo 7 casi.

4.4 Analisi statistica

I dati sono stati valutati per la distribuzione normale mediante test di D'Agostino e Pearson e sono stati espressi con media e deviazione standard. L'andamento nel tempo dei parametri valutati è stato analizzato mediante ANOVA ad una via per dati ripetuti con un test di Tukey come post-hoc. Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante ANOVA ad una via per dati non appaiati con un test di Bonferroni come post hoc. Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

4.5 Risultati

I parametri cardiovascolari di frequenza cardiaca (FC) e pressione arteriosa media (PAM), registrati durante tutta la durata dell'anestesia,

non hanno prodotto alcuna differenza statisticamente significativa all'interno dei gruppi e tra i gruppi (grafici 4.1,4.2).

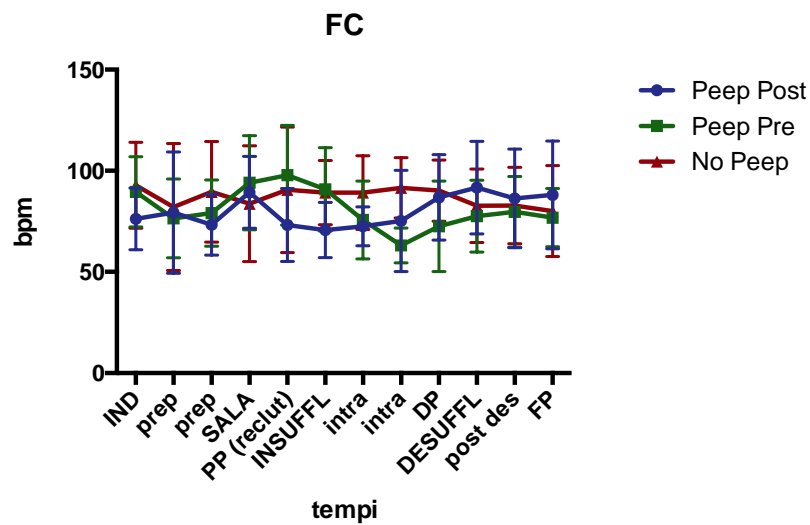


Grafico 4.1: Valori medi e deviazione standard della frequenza cardiaca nei tre gruppi nei tempi della procedura.

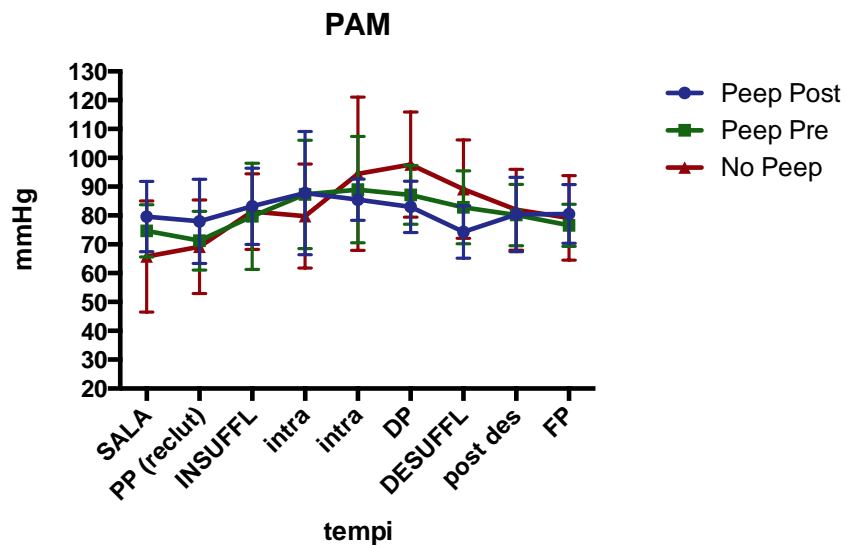


Grafico 4.2: Valori medi e deviazione standard della pressione arteriosa media nei tre gruppi nei tempi della procedura.

Per quanto riguarda la temperatura sono state evidenziate le seguenti differenze statisticamente significative: nel gruppo Peep Post tra IND e DP, desuff, post desuf, FP; nel gruppo Peep Pre tra prep e SALA,PP; nel gruppo No Peep tra IND e PP e tutti i tempi fino a FP (grafico 4.3).

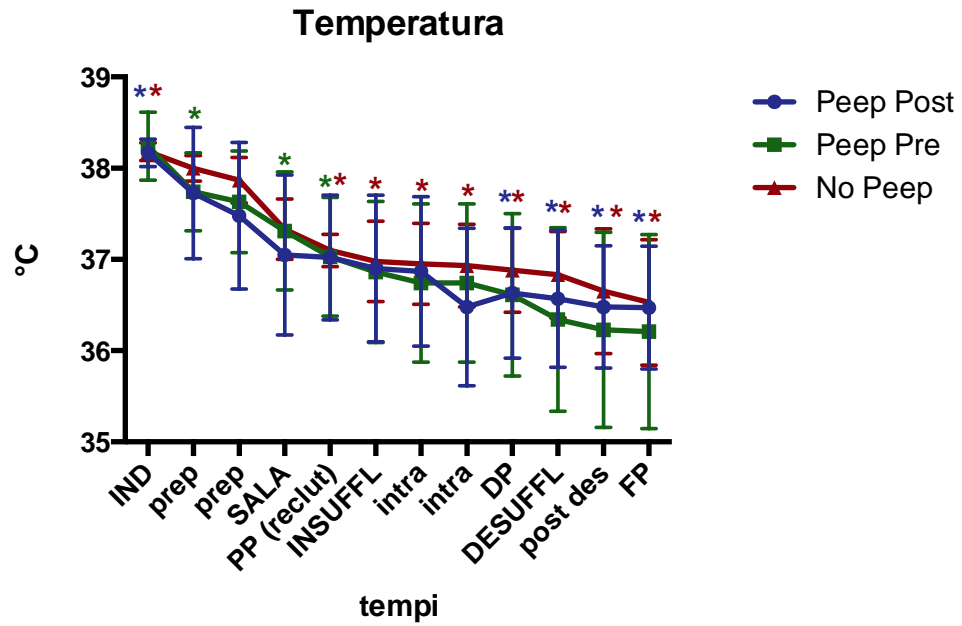


Grafico 4.3: Valori medi e deviazione standard della temperatura nei tre gruppi nei tempi della procedura. * differenza significativa, $p < 0,05$.

Il mantenimento del piano anestesilogico è stato valutato grazie all'end tidal dell'isofluorano e non sono state riscontrate differenze significative per questo valore tra i tempi per ogni gruppo e neanche tra i gruppi (grafico 4.4).

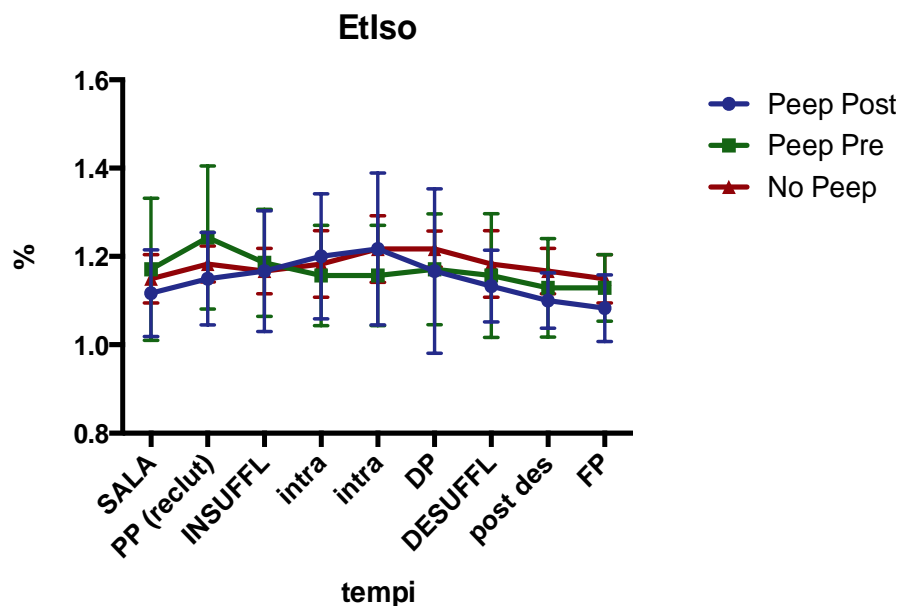


Grafico 4.4: Valori medi e deviazione standard della frazione espirata di Isoflurano nei tre gruppi nei tempi della procedura.

I parametri ventilatori analizzati sono stati l'EtCO₂, la frequenza respiratoria (FR), la compliance, il volume tidale (VT) e la pressione di picco delle vie aeree.

Per quanto riguarda l'EtCO₂ (grafico 4.5), la compliance (grafico 4.7) e il VT (grafico 4.8) non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i tempi per ogni gruppo e tra i gruppi.

La frequenza respiratoria invece ha riportato differenze statisticamente significative in tutti e 3 i gruppi:

Nel gruppo Peep Post tra SALA vs intra, DP, DESUFFL, post des e FP; nel gruppo Peep Pre il tempo SALA vs intra, DP, DESUFFL, post des e FP ma anche tra PP (reclut) vs INSUFF, intra, intra, DP, DESUFFL, post des e FP; nel gruppo No Peep solo tra SALA vs FP (grafico 4.6).

Anche la Pressione di picco ha riscontrato differenze statisticamente significative solo nel gruppo Peep Pre al tempo SALA vs INSUFFL, intra, intra e DP (grafico 4.9).

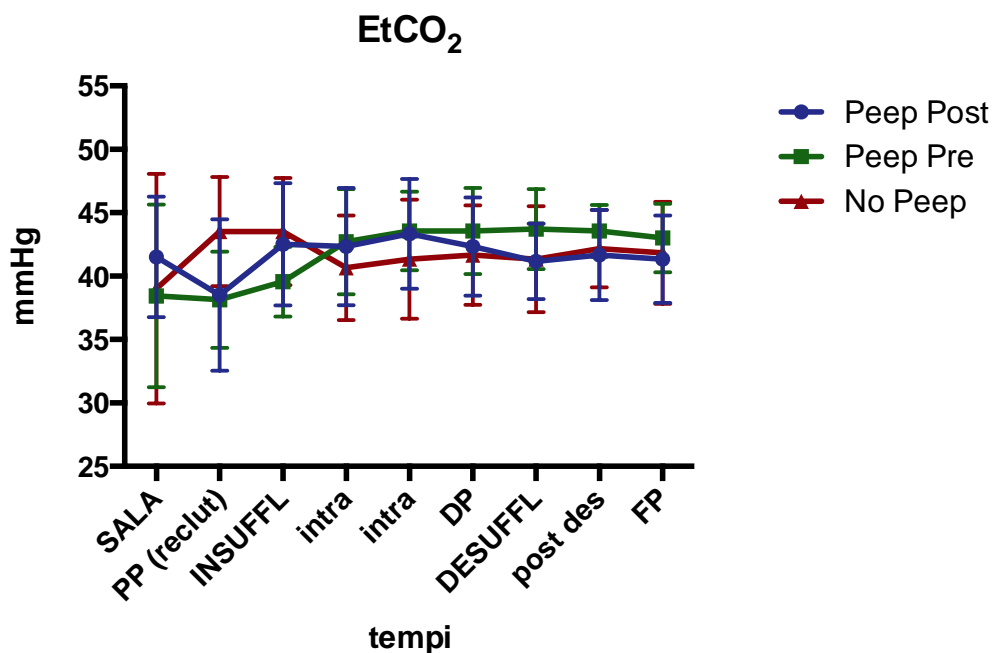


Grafico 4.5: Valori medi e deviazione standard della CO₂ di fine espirazione nei tre gruppi nei tempi della procedura.

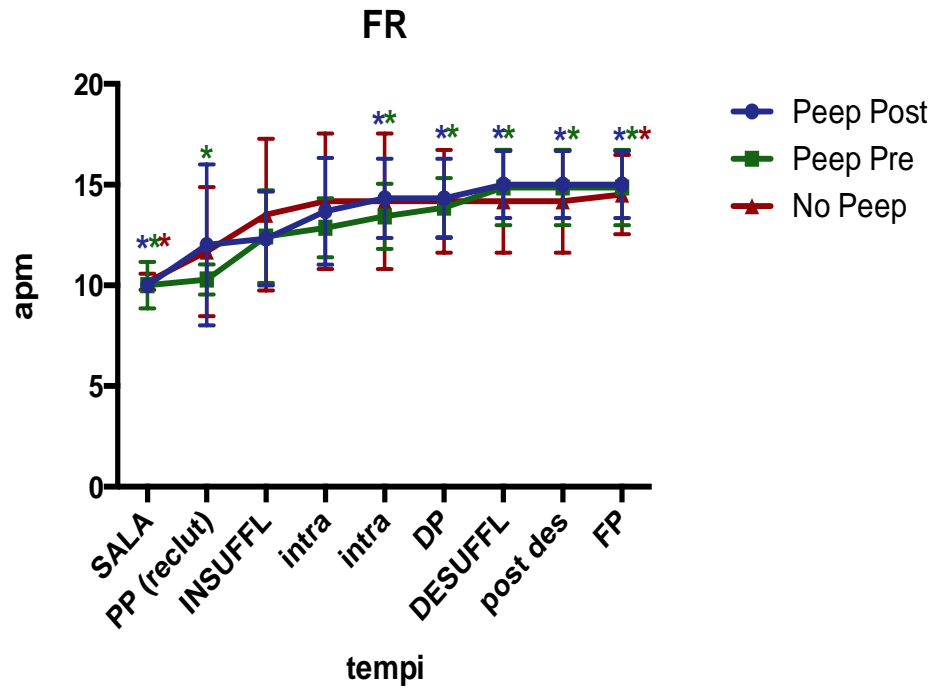


Grafico 4.6: Valori medi e deviazione standard della frequenza respiratoria nei tre gruppi nei tempi della procedura. * differenza significativa, $p < 0,05$.

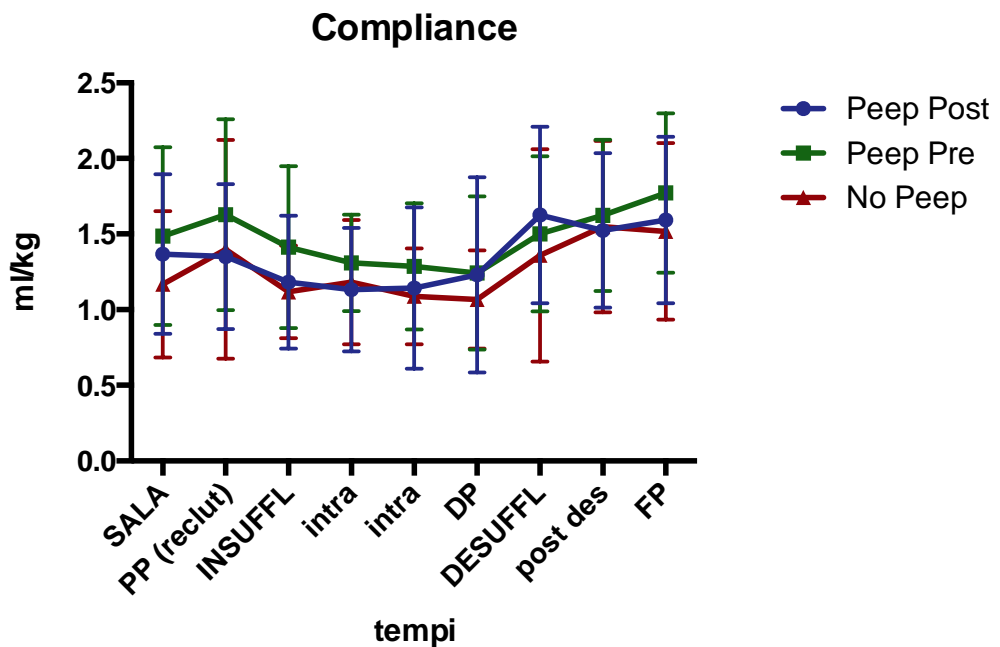


Grafico 4.7: Valori medi e deviazione standard della compliance nei tre gruppi nei tempi della procedura.

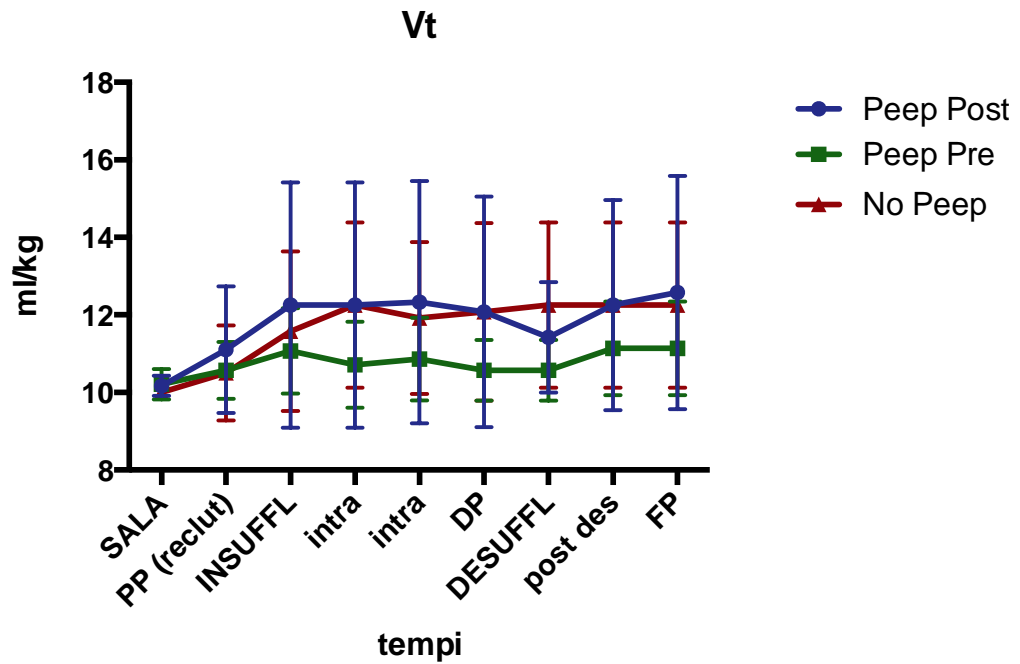


Grafico 4.8: Valori medi e deviazione standard del volume tidale nei tre gruppi nei tempi della procedura.

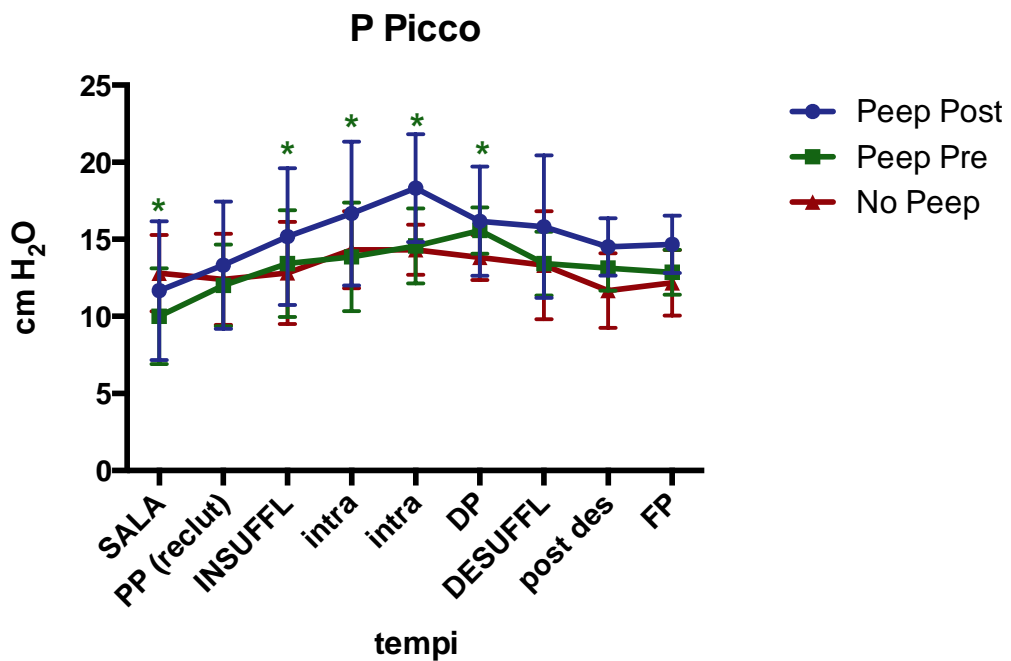


Grafico 4.9: Valori medi e deviazione standard della pressione di picco nei tre gruppi nei tempi della procedura. * differenza significativa, $p < 0,05$.

I valori dell'emogasanalisi che abbiamo analizzato sono i lattati, la PaO₂, la PaCO₂, l'ematocrito (Hct) e pH. I lattati non hanno riscontrato

differenze significative tra i tempi per ogni gruppo e tra i gruppi (grafico 4.10).

La PaO_2 ha rilevato differenze significative tra T1 e T5 vs T3 T4 e T4 in tutti i gruppi, mentre non ci sono differenze tra i gruppi (grafico 4.11).

Per quanto riguarda $PaCO_2$, sono state individuate differenze significative solo nel gruppo Peep Post, tra T1 e T3, T4 (grafico 4.12).

Anche il pH ha dimostrato differenze significative solo in un gruppo, il gruppo Peep Pre, in particolare tra T1 e T3, T4 (grafico 4.13).

L'Hct ha rilevato differenze significative nel gruppo Peep Post tra T1 vs T2, T4, nel gruppo Peep Pre tra T1 vs T2,T3,T4 e nel gruppo No Peep alcuna differenza significativa (grafico 4.14). Non sono state rilevate differenze tra i gruppi in nessuno dei parametri dell'emogasanalisi.

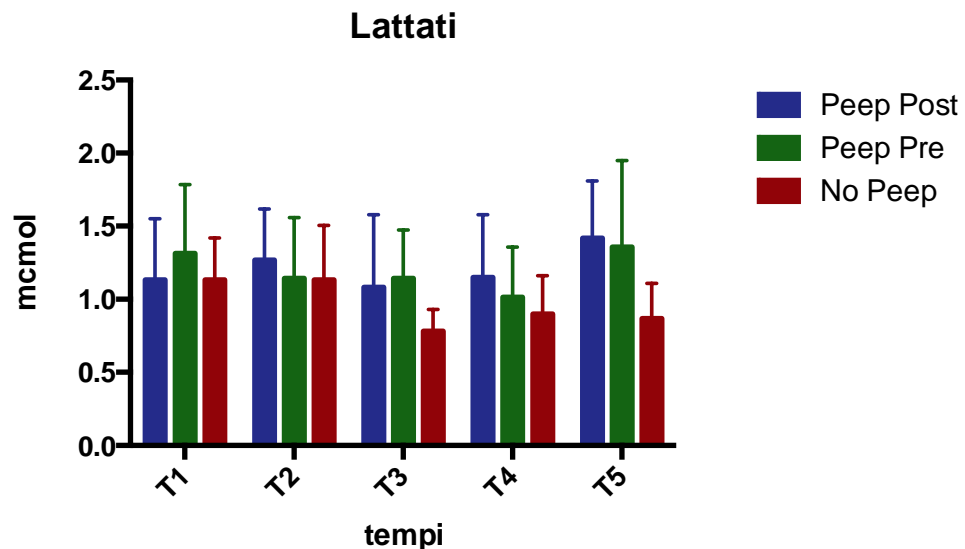


Grafico 4.10: Valori medi e deviazione standard dei lattati nei tre gruppi per ogni tempo.

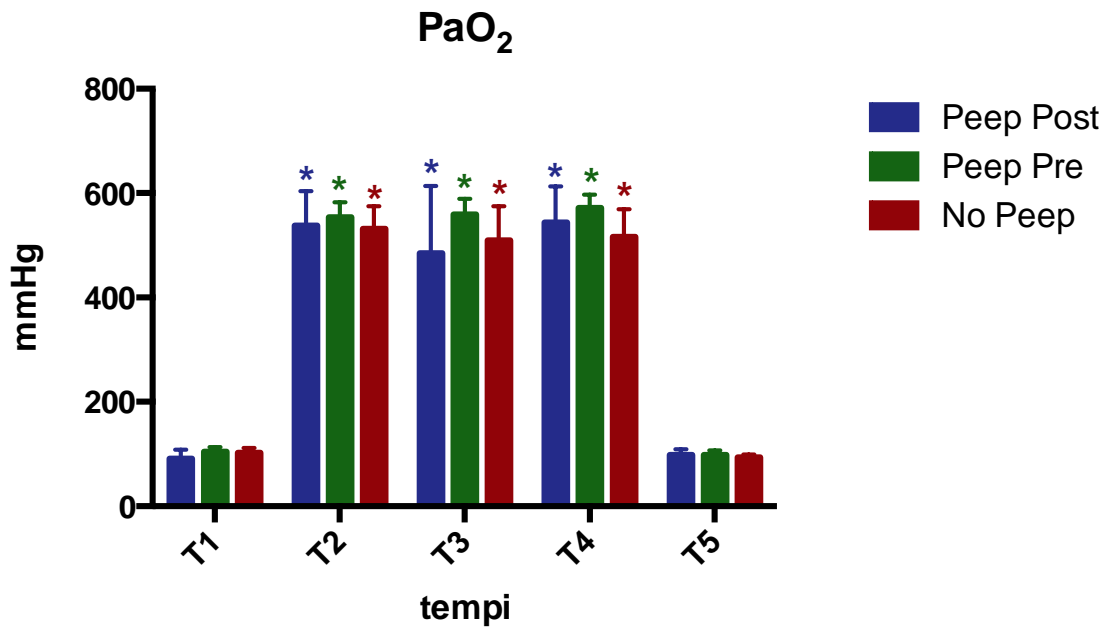


Grafico 4.11: valori medi e deviazioni standard dei valori di PaO₂ nei tre gruppi per ogni tempo. * differenza significativa vs T₁ e T₅.

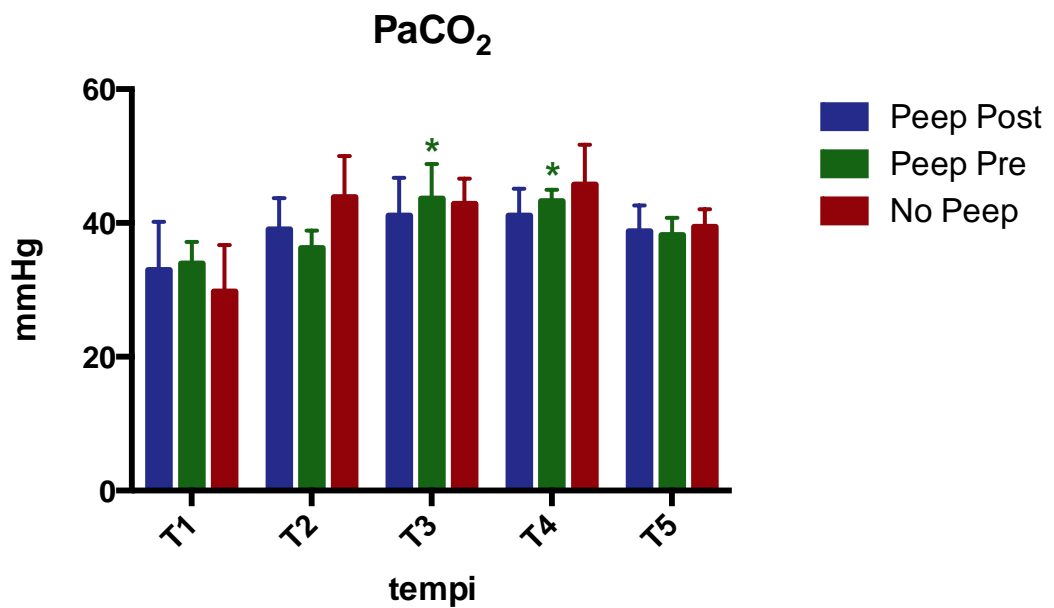


Grafico 4.12: Valori medi e deviazione standard della PaCO₂ nei tre gruppi per ogni tempo. *differenza significativa vs T₁.

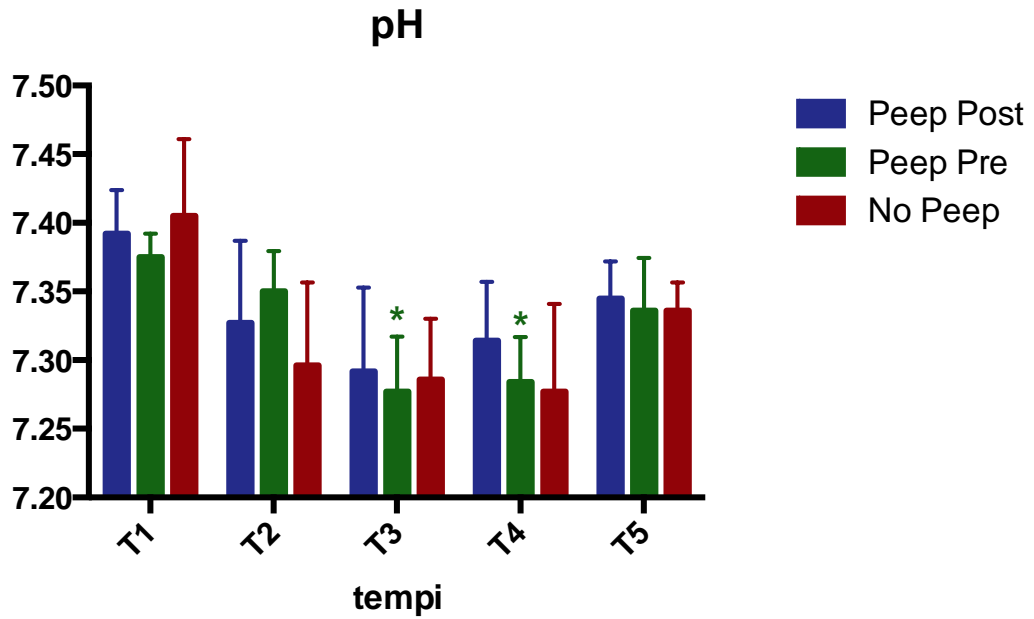


Grafico 4.13: Valori medi e deviazione standard del pH nei tre gruppi per ogni tempo. *Differenza significativa rispetto a T1.

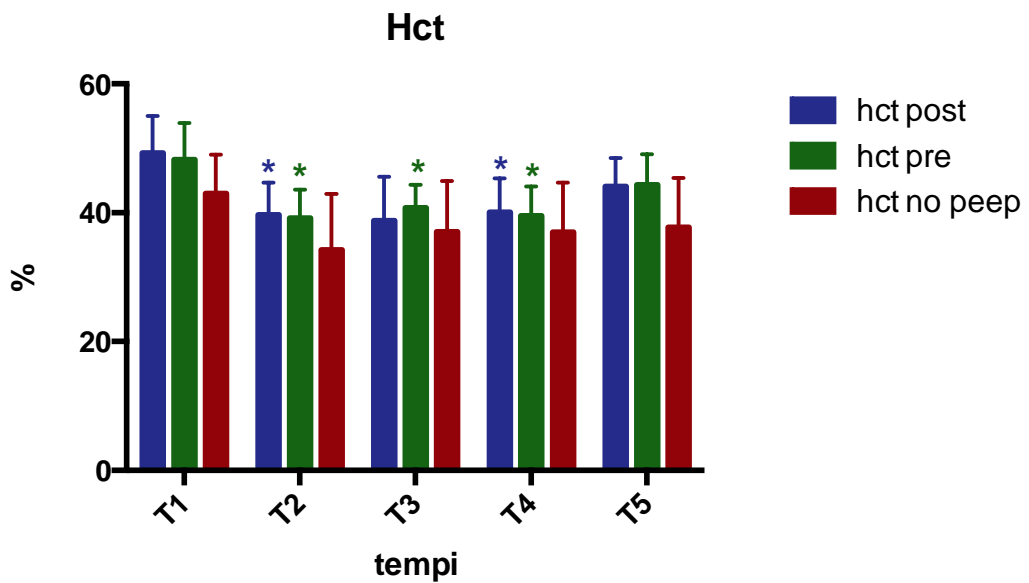


Grafico 4.14: Valori medi e deviazione standard dell'ematocrito nei tre gruppi per ogni tempo. *differenza significativa vs T1.

L'analisi statistica degli indici di ossigenazione F shunt, del gradiente alveolo arterioso e del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ha evidenziato le seguenti differenze significative:

Per l'F-shunt troviamo una differenza tra T4 vs T5 nel gruppo Peep Post e nel gruppo Peep Pre è stata rilevata una differenza tra T1 vs T2, T4 e T2 vs T5. Nel gruppo No Peep non è stata rilevata alcuna differenza. Tra i 3 gruppi non sono state rilevate differenze (grafico 4.15).

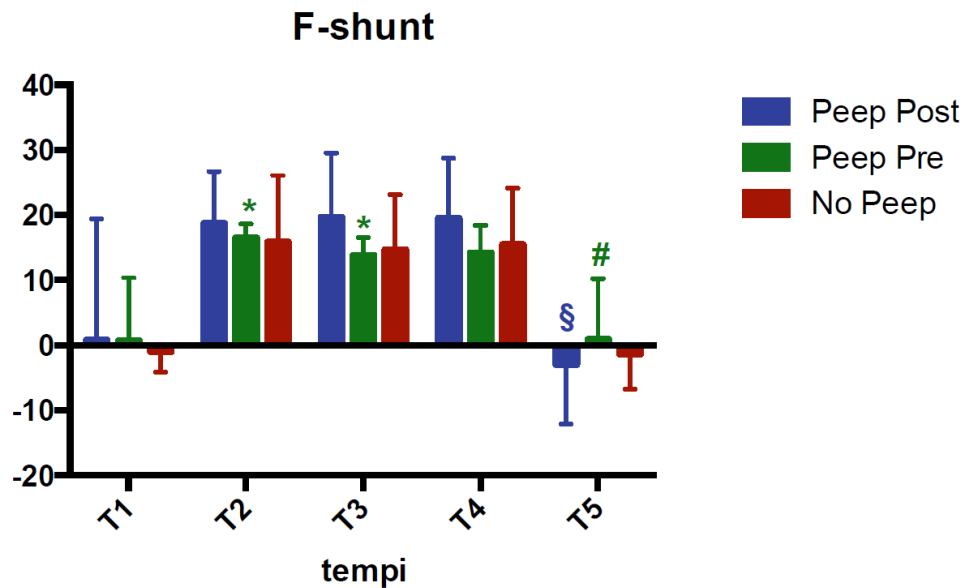


Grafico 4.15: Valori medi e deviazione standard dell'F-shunt nei tre gruppi per ogni tempo. * differenze vs T1, # differenze vs T2, § differenze vs T4

Il gradiente alveolo arterioso ha dimostrato differenze significative nel gruppo Peep Pre al tempi T1 vs T2, T3, T4; al tempo T2 rispetto T4, T5; al tempo T3 vs T4 e al T4 vs T5. Nel gruppo No Peep sono emerse differenze significative tra T1 vs T2, T3, T4, T2 vs T5, T3 vs T5 e T4 vs T5. Nel gruppo Peep Post non sono state rilevate differenze significative (grafico 4.16)

Gradiente alveolo-arterioso

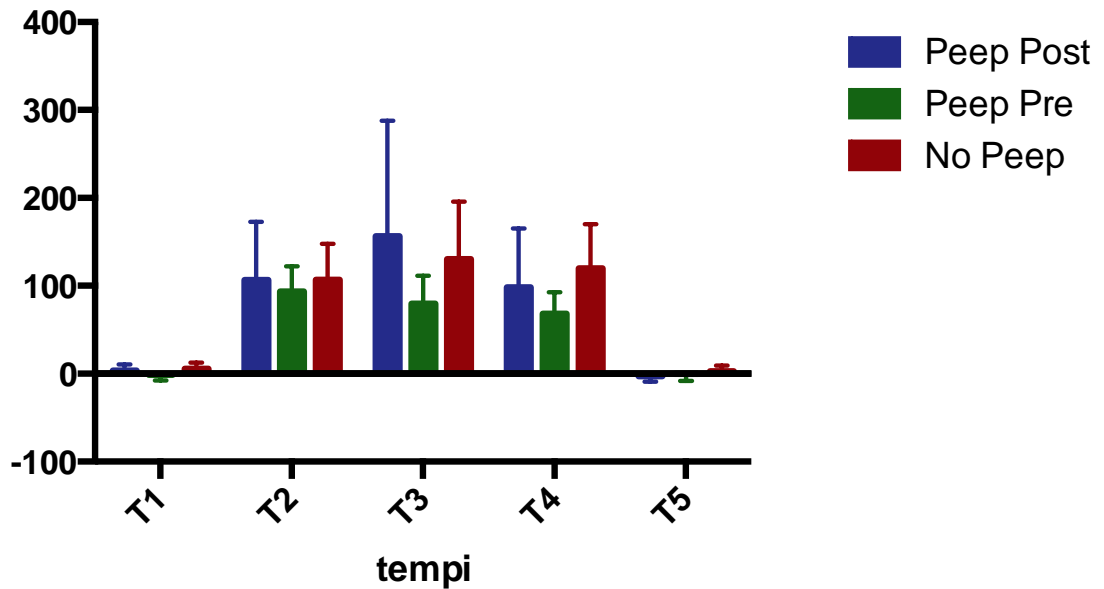
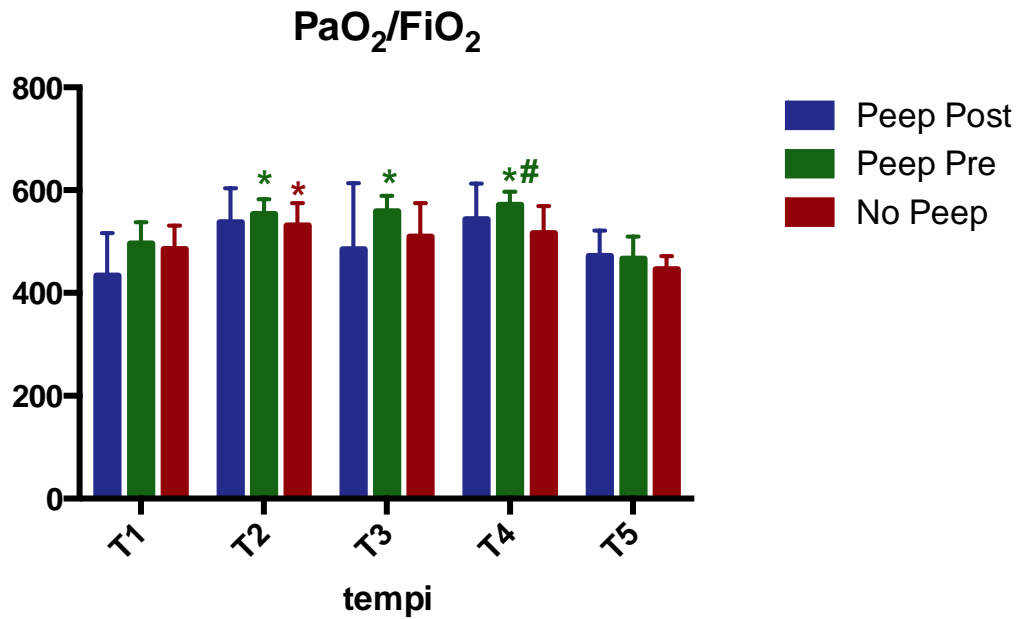


Grafico 4.16: Valori medi e deviazione standard del gradiente alveolo-arterioso nei tre gruppi per ogni tempo.

Infine per quanto riguarda l'ultimo valore, il rapporto PaO_2/FiO_2 , le differenze riscontrate sono nel gruppo Peep Pre per il tempo T1 vs T4, T2 vs T5, T3 vs T5 e T4 vs T5. Nel gruppo No Peep la differenza significativa è emersa al tempo T2 vs T5, infine nel gruppo Peep post non vi sono alcune differenze significative (grafico 4.17).



*Grafico 4.17: Valori medi e deviazione standard del rapporto PaO₂/FiO₂ nei tre gruppi per ogni tempo. *differenza significativa vs T5; # differenza significativa vs T1.*

4.6 Discussioni

In questo studio clinico è stata valutata l'influenza della PEEP in corso di laparoscopia. La PEEP è stata impostata prima dello pneumoperitoneo, dopo lo pneumoperitoneo oppure non è stata utilizzata, andando a costituire 3 gruppi differenti che sono stati paragonati. Oltre ai parametri intraoperatori abbiamo valutato anche dei parametri attraverso l'emogasanalisi, che ci hanno permesso il calcolo dell'F-shunt, del gradiente alveolo arterioso e del rapporto PaO₂/FiO₂.

Dallo studio è emerso che i parametri cardiovascolari di frequenza cardiaca e pressione arteriosa media non hanno riscontrato differenze statisticamente significative come in realtà ci aspettavamo. Questi risultati vanno a confermare il mantenimento stabile del piano anestesiológico, l'adeguata copertura analgesica e la mancanza di eventi ipotensivi.

Il mantenimento del piano anestesiológico è ulteriormente confermato dall'assenza di variazioni significative per il valore dell'end tidal dell'isofluorano tra i tempi e tra i gruppi.

La temperatura risulta diminuita in tutti e tre i gruppi in modo omogeneo. Questo risulta concorde con l'ipotermia indotta dall'anestesia. Durante l'anestesia, l'ipotermia viene aggravata dai farmaci utilizzati, che vanno ad agire sul centro della termoregolazione compromettendone la funzione. Inoltre, durante anestesia generale il metabolismo ossidativo dell'organismo e i meccanismi di produzione di calore vengono annullati promuovendo il calo della temperatura e, in aggiunta, l'organismo ha anche difficoltà nel conservare il calore corporeo generato in precedenza (Sessler, 2015). Infine i farmaci inalatori provocano vasodilazione dose-dipendente, aumentando l'accumulo di sangue nei tessuti e quindi l'interfaccia aria-sangue, aumentando la dispersione di calore (Clark-Price, 2015).

Per quanto riguarda l'andamento della CO_2 di fine espirazione i valori rilevati sono all'interno del range considerato di normocapnia tra 35 e 45 mmHg. Anche se non state rilevate differenze significative si nota un leggero aumento nel periodo intraoperatorio che risulta concorde con l'andamento della $PaCO_2$. Nei pazienti sani e in condizioni ventilatorie e di campionamento dei gas adeguate, la differenza tra $EtCO_2$ e $PaCO_2$ è di circa ± 5 mmHg ($EtCO_2 < PaCO_2$) (Lachin & Bufalari, 2012).

Dal nostro studio la $PaCO_2$ risulta infatti aumentata nel periodo intraoperatorio coincidente con lo pneumoaddome. In particolare notiamo differenze significative tra il terzo e quarto emogas rispetto al primo. Lo pneumoperitoneo viene ottenuto grazie all'insufflazione di CO_2 e provoca l'aumento della pressione parziale di anidride carbonica arteriosa ($PaCO_2$). Durante pneumoperitoneo con CO_2 , l'aumento del $PaCO_2$ può essere multifattoriale: assorbimento di CO_2 dalla cavità peritoneale, compromissione della ventilazione polmonare e della perfusione da fattori meccanici come la distensione addominale, la posizione del paziente e il volume tidale utilizzato per la ventilazione meccanica (Joris, 2005).

Possiamo dire che l'osservazione di un aumento della $PaCO_2$, in caso di pneumoaddome con CO_2 sia dovuto principalmente all'assorbimento del gas, piuttosto che alle ripercussioni meccaniche sulla ventilazione date dall'aumento della pressione intraddominale (Bongard et al., 1993; Rademaker et al., 1994; Rademaker et al., 1995).

Il mantenimento dell'EtCO₂ nei range di normocapnia è stato ottenuto tramite la modulazione della frequenza respiratoria e del volume tidalico.

Come detto precedentemente, durante pneumoperitoneo con CO₂, la PaCO₂ aumenta progressivamente dopo l'inizio di insufflazione di CO₂ in pazienti sotto ventilazione controllata durante laparoscopia ginecologica in posizione di Trendelenburg o durante colecistectomia laparoscopica in posizione di anti-Trendelenburg. A causa della riduzione del volume corrente e della successiva ventilazione minuto, i livelli di CO₂ in questi pazienti, sono spesso elevati (O'Croinin, 2005). Per evitare grave acidosi (pH <7,20), la frequenza respiratoria deve essere aumentata, spesso fino a 30 respiri/minuto (Baki, 2014).

Nello studio condotto da Baki et al. nel 2014, hanno utilizzato una frequenza respiratoria di 18 apm con un basso volume corrente, per evitare l'acidosi respiratoria. Anche nel gruppo ventilato con VT più alto, hanno impedito che i livelli di EtCO₂ si alzassero sopra 50 mmHg, aumentando la FR.

Si può contribuire all'abbassamento dell'EtCO₂, anche aumentando il volume tidalico, insufflando una maggior quantità di gas freschi che contribuiscono al mantenimento di una normale PaCO₂.

In relazione alla precedente considerazione, le frequenze respiratorie da noi rilevate hanno dimostrato un aumento in tutti i gruppi da SALA a FP. In particolare nel gruppo Peep Pre sono state riscontrate differenze significative tra i il tempo SALA e PP rispetto a tutti gli altri tempi intraoperatori; questo perché i tempi SALA e PP sono precedenti allo pneumoperitoneo e quindi l'aumento della CO₂ avverrà successivamente. Tale aumento prevede l'incremento della FR nei tempi seguenti a PP, al fine di ridurre l'EtCO₂. Inoltre sono statisticamente significativi i valori aumentati di FR nel gruppo Peep Post tra SALA vs intra, DP, DESUFFL, post des e FP (fasi centrali della procedura concomitanti con lo pneumoaddome) mentre nel gruppo No Peep l'unica differenza significativa è tra SALA e FP.

Sono stati analizzati statisticamente anche VT e Compliance che non hanno mostrato differenze statisticamente significative, però hanno rispettato l'andamento atteso.

Il volume tidale, come da protocollo, viene inizialmente impostato a 10-12 ml/kg. Nel grafico ottenuto notiamo l'aumento di questo valore in tutti i gruppi in concomitanza dell'insufflazione e poi si mantiene pressoché costante durante il corso della procedura. Le differenze emerse sono state tra i gruppi Peep Post e No Peep che hanno espresso valori in media più alti rispetto al gruppo Peep Pre. La causa dell'aumento potrebbe essere ricondotta al tentativo dell'operatore di mantenere la normocapnia.

Per quanto riguarda la compliance, in corso di capnoodome, si ha una riduzione del 30-50% della compliance toracopolmonare, in pazienti sani e obesi (Fahy et al., 1996; Dumont et al., 1997). La compliance, nel nostro studio, risulta infatti diminuita durante pneumoaddome (INSUFFL, intra, intra,DP,DESUFFL).

In più, in corso di pneumoaddome si ha una riduzione nella capacità funzionale residua e sviluppo di atelettasia, causate dall'innalzamento del diaframma, e cambiamenti nella distribuzione della ventilazione/perfusione polmonare da aumento della pressione delle vie aeree (Andersson et al., 2005).

Infine, come conclusione ai parametri ventilatori è stata analizzata statisticamente anche la pressione di picco delle vie aeree. Questo parametro indica la massima pressione raggiunta a livello delle vie aeree al culmine dell'inspirazione e varia in relazione al volume tidale impostato e alla PEEP. In sostanza, un certo volume tidale contribuisce a raggiungere una pressione di picco che viene aumentata dalla presenza della PEEP e del capnoodome, perciò nel nostro studio il VT è stato modulato in relazione all'EtCO₂ ma anche in modo che la pressione di picco non fosse troppo alta al fine di evitare barotraumi polmonari.

Dai nostri dati emergono differenze significative per la Pressione di picco solo nel gruppo Peep pre tra il tempo SALA vs INSUFFL, intra, intra

e DP, tempi nei quali è presente pneumoaddome, che facilita il raggiungimento di P di picco più alte.

Dal grafico della Pressione di picco, si evince inoltre che il gruppo Peep Pre e No peep hanno un andamento simile, al contrario del gruppo Peep post che presenta invece valori più alti. Questo è imputabile al fatto che l'impostazione della Peep successivamente allo pneumoaddome rende più difficile il reclutamento alveolare dato che c'è maggior compressione craniale del diaframma sui polmoni, e al fatto che il tempo trascorso dal reclutamento della base-line ventilatoria sia maggiore e quindi sia insorto un grado di atelattasia polmonare maggiore.

Oltre alla PaCO₂ precedentemente commentata, abbiamo analizzato altri parametri grazie all'emogasanalisi quali PaO₂, pH, lattati e Hct.

La PaO₂ risulta significativamente aumentata in relazione alla frazione di O₂ inspirata, infatti i valori più alti sono ai tempi T3, T4 e T5 quando la FiO₂ è al 100%. In generale la PaO₂ riflette la quantità di ossigeno disciolto nel sangue. A livello del mare e quando l'organismo respira aria ambiente, si definisce ipossiemia una PaO₂ sotto 80 mmHg. Normalmente la PaO₂ è approssimativamente 4-5 volte la frazione di ossigeno inspirato (FiO₂), quindi a livello del mare con una FiO₂ del 21% è tra 80 e 100 mmHg mentre con una FiO₂ del 100% deve essere tra 400 e 500 mmHg (Bach, 2008). Alla luce di questa considerazione i valori attesi sono stati rispettati.

Durante l'anestesia è emerso un calo del pH ematico in tutti i gruppi, correlabile all'aumento lieve della PaCO₂. Dall'equazione di Henderson-Hasselbalch, il pH è dato dalla concentrazione di ioni idrogeno nel sangue, che risulta essere direttamente proporzionale alla PaCO₂ e indirettamente proporzionale alla concentrazione degli ioni bicarbonato (Atkins, 1969). Il primo step per determinare lo stato acido-base del paziente è quello di verificare se il pH è minore o superiore a 7,4 (sangue arterioso canino). In caso sia superiore possiamo parlare di alcalemia, se inferiore di acidemia. A questo punto è necessario indagare la causa della variazione del pH, risalendo all'origine dello scompenso che può risultare in una acidosi/alcalosi respiratoria o

metabolica (Bateman, 2008). La PaCO_2 rappresenta la componente respiratoria, se questa è alta (>45 mmHg) parliamo di acidosi respiratoria; se invece è bassa (<36 mmHg) di alcalosi respiratoria. Pertanto se il disturbo primario è respiratorio, la PaCO_2 ha direzione opposta al pH. Nel caso in cui il pH sia basso e la PaCO_2 nei range possiamo orientarci verso uno squilibrio di origine metabolico. La componente metabolica è costituita dagli ioni bicarbonato; se il pH è alto ci si aspetta un alto HCO_3^- (alcalosi metabolica), se il pH è basso ci aspetta invece un basso HCO_3^- (acidosi metabolica) (Nannarone, 2012). Le differenze significative sono tra il tempo T1 vs T4 e T5 solo nel gruppo Peep Pre.

Per quanto riguarda l'ematocrito si nota un leggero calo del suo valore dagli emogas fatti durante l'anestesia. Le variazioni significative sono nei gruppi Peep Post e Peep Pre tra T1 e i tempi intraoperatori. Il calo dell'Hct in corso dell'anestesia può essere imputato all'emodiluizione data dalla fluidoterapia come ha dimostrato Valverde A. et al. in cani, a più gradi di sedazione (Valverde et al., 2012).

Anche i lattati sono stati analizzati statisticamente e non hanno riportato variazioni significative tra i tempi né fra i gruppi. La produzione di lattato è associata a condizioni che causano un metabolismo anaerobio, pertanto è un valido indice prognostico per valutare il grado di ipoperfusione tissutale (Nannarone, 2012).

Gli altri indici di ossigenazione in cui sono state riscontrate differenze statisticamente significative sono:

F-shunt: metodo che prevede l'utilizzo di un unico campione arterioso periferico e prevede che per il valore di $\text{Cv}'\text{O}_2$ (differenza di contenuto di ossigeno arterioso venoso), sia assunto un valore fisso di $3,5 \text{ ml} \pm 0,8 \text{ ml/dl}$.

Gli studi effettuati su pazienti umani gravemente malati, ricoverati in terapia intensiva hanno dimostrato che questo indice ha una miglior correlazione con la formula di Berggren per la valutazione dello shunt rispetto agli indici di tensione di ossigeno (Harrison, 1975). Variazioni nell'output cardiaco possono influenzare la precisione del F-shunt nella stima del Qs/Qt alterando la $\text{C(a-v)}\text{O}_2$ utilizzata come un valore fisso

nella formula F-shunt , e questo può limitare l'applicazione clinica di questo indice (Cane et al , 1988; Wandrup, 1995).

Nel nostro studio sono state rilevate differenze significative nel gruppo Peep Post tra T4 e T5, e nel gruppo Peep Pre tra T1 vs T2, T4 e T2 vs T5. Tra i gruppi non sono state rilevate differenze significative anche se dal grafico 4.15 possiamo notare che i valori di F-shunt nel gruppo Post Peep sono più alti rispetto agli altri. Questo probabilmente è avvenuto per la mancata omogeneità dei dati e i pochi casi disponibili.

Sarebbe auspicabile ripetere la valutazione reclutando una casistica più ampia. Nonostante ciò, il fatto che il gruppo senza PEEP abbia un valore di F shunt aumentato, può essere ricollegato alla presenza di un più alto grado di atelettasia polmonare insorto durante la procedura.

Gradiente alveolo arterioso: Il gradiente alveolo arterioso di ossigeno è dato dalla differenza fra il valore calcolato dell'ossigeno alveolare (PAO_2) ed i livelli misurati dell'ossigeno arterioso (PaO_2). In anestesia generale, quando la miscela di gas inspirata prevede ossigeno 100%, il valore normale di $P(A-a)O_2$ è circa 100 mmHg e si considera patologico un valore superiore a 150 (Nannarone, 2012).

Sebbene tale indice sia stabile in animali che respirano aria ambiente, la sua adeguatezza in pazienti con patologie gravi o in pazienti anestetizzati è discutibile, dal momento che il suo valore varia in modo dipendente da FiO_2 , SaO_2 (saturazione dell'ossigeno arterioso) e SvO_2 (saturazione dell'ossigeno venoso) (Cane et al., 1988). A tal proposito i valori da noi riscontrati ai tempi T2, T3 e T4 sono poco affidabili. Per quanto riguarda i valori ottenuti a T1 e T5, dove la FiO_2 equivale al 21%, sono in tutti i casi sotto i 15 mmHg e quindi non indicano un rapporto V_a/Q_a alterato (Nannarone, 2012).

Rapporto PaO_2/FiO_2 : Il rapporto PaO_2/FiO_2 è un modo di esprimere l'efficienza di ossigenazione dei polmoni di fronte a cambiamenti della frazione di ossigeno inspirato. La correlazione di questo rapporto con il Q_s/Q_t sembra stretta quando si ha una FiO_2 alta ma una bassa PaO_2 , quindi in concomitanza di un vero shunt; risulta essere minore in polmoni affetti da aree poco estese di vero shunt. Questo ci fa capire

che non è un indice affidabile perché non può essere applicato con una buona correlazione con il Q_s/Q_t in tutti i casi, ma risulta essere attendibile solo in quei pazienti che hanno aree estese di atelettasia polmonare (Kathirgamanathan et al., 2009). Nel nostro studio le differenze significative rilevate sono tra T1 vs T4; T2,T3,T4 vs T5 nel gruppo Peep pre, e T2 vs T5 nel gruppo No Peep. Notiamo quindi un aumento in tutti i gruppi in fase intraoperatoria.

Questo risultato concorda con lo studio di Kim et al., i quali hanno dimostrato che con ventilazione controllata a pressione, con PEEP a 5 cm H₂O, il rapporto PaO_2/FiO_2 migliora significativamente senza variazioni emodinamiche, durante colecistectomia laparoscopica (Kim et al., 2010). Sebbene il livello ottimale di PEEP sia ancora controverso, l'assenza della PEEP viene associata ad esiti peggiori, tra cui l'aumento dell'ipossiemia, polmonite indotta dalla ventilazione e mortalità durante il ricovero in ospedale (Manzano et al., 2008).

4.7 Conclusioni

Nel confronto tra i gruppi dello studio, anche se le differenze non sono statisticamente significative, notiamo che nel gruppo Peep post la pressione di picco delle vie aeree risulta aumentata rispetto agli altri gruppi. L'applicazione della PEEP risulta quindi meno stressante per il polmone se applicata prima dello pneumoperitoneo, contribuendo in modo più utile al miglioramento dell'ossigenazione impedendo l'aggravamento dell'atelettasia.

Inoltre, il calcolo dell'F-shunt, ha riscontrato nel gruppo No Peep un valore più alto non statisticamente significativo rispetto agli altri gruppi. Il rapporto PaO_2/FiO_2 risultando aumentato in tutti i gruppi non è concorde con il valore dell'F shunt, confermando la sua mancata attendibilità in pazienti esenti da aree estese di vero shunt.

Concludendo la PEEP in corso di laparoscopia risulta più utile se applicata pre-insufflazione.

BIBLIOGRAFIA

- Aguiar AJA, Luna SPL, Oliva VNLS et al.: *Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine*, Vet Anaesth Analg 28, 220–224, 2001.
- Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, et al.: *Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy*, Anesth Analg 75:932, 1992.
- Alishahi S, Francis N, Crofts S, et al: *Central and peripheral adverse hemodynamic changes during laparoscopic surgery and their reversal with a novel intermittent sequential pneumatic compression device*, Ann Surg 233:176, 2001.
- Anderson CT, Breen PH: *Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care*, Critical Care, 4:207-215, 2000.
- Andersson L, Lagerstrand L, Thorne A, et al: *Effect of CO₂ pneumoperitoneum on ventilation-perfusion relationships during laparoscopic cholecystectomy*, Acta Anaesthesiol Scand 46:552, 2002.
- Andersson LE, Bååth M, Thorne A, Aspelin P, Odeberg-Wernerman S. *Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on development of atelectasis during anesthesia, examined by spiral computed tomography*, Anesthesiology; 102:293e9,2005
- Araos JD, Larenza MP, Boston RC, De monte V, De Marzo C, Grasso S, Hakins SC, Crovace A, Staffieri F : *Use of the oxygen content – based index, F-shunt, as an indicator of pulmonary venous admixture at various inspired oxygen fraction in anesthetized sheep*, AJVR, 73: 2013-20, 2012
- Bailey, J. E. and Pablo, L. S. “*Anesthetic and physiologic considerations for veterinary endosurgery*”, In : Veterinary

- Endosurgery. Freeman, L. J. ed., Mosby-year Book Inc. St.Louis, 25-43, 1999.
- Bardoczky GI, Engelman E, Levarlet M, et al: *Ventilatory effects of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry*, *Anaesthesia* 48:309, 1993.
 - Barer GR, Howard P, McCurrie JR, Shaw JW: *Changes in the pulmonary circulation after bronchial occlusion in anesthetized dogs and cats*, *Circ Res*; 25:747–64,1969.
 - Barnes G, Laine GA, Giam PY, Smith EE and Granger HJ *Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure*, *Am. J. Physiol.* 248 R208-R213, 1985
 - Baki ED, Kokulu S, Bal A, Ela Y, Sivaci R, Yoldas M, Çelik F , Ozturk NK: *Evaluation of low tidal volume with positive end-expiratory pressure application effects on arterial blood gases during laparoscopic surgery*, *Journal of the Chinese Medical Association* 77 374e378, 2014
 - Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Chir B, Laver MB: *Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation*, *N Engl J Med*; 269:991–6, 1963
 - Benumof JL: *Mechanism of decreased blood flow to atelectatic lung*. *J Appl Physiol*; 46:1047–8, 1979.
 - Beths T, Glen JB, Reid J, Monteiro AM, Nolan AM.: *Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery*, *Vet Rec*, 148(7):198-203, 2001.
 - Blobner M, Bogdanski R, Kochs E, et al: *Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on splanchnic circulation: An experimental study in pigs*, *Anesthesiology* 89:475, 1998.
 - Bloos F, Reinhart K : *Ossimetria venosa*, *Intensive care Medicine*, 3:161 - 163, 2006 .

- Boag A: *Blood gas analysis and pulse oxymetry, BSAVA manual of canine and feline cardiorespiratory medicine*, 4: 70-85, 2010.
- Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA, et al: *Helium insufflation for laparoscopic operation*, Surg Gynecol Obstet 177:140, 1993.
- Branche PE, Duperret SL, Sagnard PE, et al: *Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: A time course echocardiographic study*, Anesth Analg 86:482, 1998.
- Brantley JC 3rd, Riley PM: *Cardiovascular collapse during laparoscopy: A report of two cases*, Am J Obstet Gynecol 159:735, 1988.
- Briganti A, Portela DA, Grasso S, Sgorbini M, Tayari H, Fusar Bassini JR, Vitale V, Romano MS, Crovace A, Breggi G, Staffieri F, *Accuracy of different oxygenation indices in estimating intrapulmonary shunting at increasing infusion rates of dobutamine in horses under general anaesthesia*, The Veterinary Journal, 2015.
- Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML: *Leftward septal displacement during right ventricular loading in man*, Circulation, 61:626-633, 1974.
- Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L: *Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation: A proposal of atelectasis*, Anesthesiology; 62:422–8, 1985.
- Brooks-Brunn JA: *Postoperative atelectasis and pneumonia*, Heart Lung; 24:94–115, 1995.
- Bufalari A & Lachin A, *“Monitoraggio dei gas espirati” in Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali*, Bufalari A & Lachin A, Elsevier, 329-335, 2012.
- Bufalari A & Lachin A, *“Agenti anestetici iniettabili” in Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali*, Bufalari A & Lachin A Elsevier srl, 115-134, 2012

- Bufalari A & Cerasoli I, “*Oppioidi*” in *Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali*. Bufalari A & Lachin A, Elsevier srl, 148-154, 2012
- Bufalari A., Cerasoli I., “*Agenti anestetici sedativi*” in *Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali*. Bufalari A. & Lachin A. Elsevier srl,90-99, 2012
- Bufalari A.,Grasso S.C., Lachin A., “ *α_2 -agonisti*” in *Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali*, Bufalari A. & Lachin A. Elsevier srl, 2012
- Burton AC, Patel DJ: *Effect on pulmonary vascular resistance of inflation of the rabbit lungs*, J Appl Physiol; 12:239–46, 1958.
- Burton AC, Patel DJ: *Effect on pulmonary vascular resistance of inflation of the rabbit lungs*, J Appl Physiol, 12:239-246, 1974.
- Cane RD, Shapiro B.A., Templin R., Walther K., *Unreliability of oxygen tension based indices in reflecting intrapulmonary shunting in critically ill patients*, Critical Care Medicine, 6(12):1243-5, 1988.
- Cane RD, Shapiro, B.A., Templin, R., Walther, K.: *Unreliability of oxygen tension-based indices in reflecting intrapulmonary shunting in critically ill patients*, Critical Care Medicine 16, 1243–1245, 1988
- Case E and Stiles J: *The effect of various surgical positions on vital capacity*, Anesthesiology 7 : 29-31, 1946
- Cassidy SS, Eschenbacher WL, Robertson CH Jr, Nixon JV, Blomqvist G, Johnson RL Jr: *Cardiovascular effects of positivepressure ventilation in normal subjects*, J Appl Physiol, 47:453-461, 1979
- Cassidy SS, Mitchell JH, Johnson RL Jr: *Dimensional analysis of right and left ventricles during positive-pressure ventilation in dogs*, Am J Physiol , 242:H549-556, 1982.
- Cassidy SS, Ramanathan M: *Dimensional analysis of the left ventricle during PEEP: relative septal and lateral wall displacements*, Am J Physiol, 246:H792-805, 1984.

- Cassidy SS, Schwiep F: *Cardiovascular effects of positive endexpiratory pressure. In Heart-Lung Interactions in Health and Disease, Vol 46.* Edited by Scharf SM. New York: Marcel Dekker Inc.;463-506, 1989.
- Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, et al: *Thromboembolism in laparoscopic surgery: Risk factors and preventive measures, Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 9:135, 1999.
- Chiu AW, Azadzi KM, Hatzichristou DG, et al: *Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy, J Endourol* 8:99, 1994.
- Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS: *Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome, Am J Respir Crit Care Med;* 160:109–16, 1999.
- Ciofolo MJ, Clergue F, Seebacher J, et al: *Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia, Anesth Analg*70:357, 1990.
- Clark-Price S: *Inadvertent perianesthetic hypothermia in small animal patients, Vet Clin Small Anim* 45 983–994, 2015
- Clement Maria G., *Fisiologia Veterinaria, Milano, Point veterinarie, 9:120-130, 2009.*
- Coetzee A, Swanevelder J, Van der Spuy G, Jansen J, *Gas exchange indices – how valid are they?, SAMJ, 85(11 Suppl):1227-32, 1995.*
- Corbridge TC, Wood LD, Crawford GP, Chudoba MJ, Yanos J, Sznajder JI: *Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration, Am Rev Respir Dis;* 142:311–5, 1990
- Corletto F:” *Visita clinica e monitoraggio”in Anestesia del cane e del gatto.* Paoletti Editore srl,2006.
- Cote CJ, Goldstein EA, Cote MA, Hoaglin DC, Ryan JF: *A single-blind study of pulse oximetry in children. Anesthesiology;* 68:184–8, 1988.

- Cournand A, Motley HL, Werko L, Richards D: *Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man*. *Am J Physiol*, 152:162-174, 1948.
- Cunningham AJ, Turner J, Rosenbaum S, et al: *Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy*, *Br J Anaesth* 70:621, 1993.
- Davidson E.B., Moll H.D., Payton M.E.: *Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs*, *Vet Surg* 33:62, 2004.
- Dean J.M., Randall C., Rogers M.C., *Arterial blood gas derived variables as estimates of intrapulmonary shunt in critically ill children*, *Critical Care Medicine*, 58: 987–996, 1985
- DeCampos KN, Keshavjee S, Slutsky AS, Liu M: *Alveolar recruitment prevents rapid-reperfusion-induced injury of lung transplants*. *J Heart Lung Transplant*; 18:1096–102, 1999.
- Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, et al: *Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy*, *Surg Endosc* 13:376, 1999.
- Dhoste K, Lacoste L, Karayan J, et al: *Haemodynamic and ventilatory changes during laparoscopic cholecystectomy in elderly ASA III patients*, *Can J Anaesth* 43:783, 1996.
- Ding Y, White PF: *Comparative effects of ketorolac, dezocine, and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia*, *Anesth Analg* 75:566, 1992.
- Dorsay DA, Green FL, Baysinger CL: *Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography*, *Surg Endosc* 9:128, 1995.
- Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G: *Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats*, *Am Rev Respir Dis*; 132:880–4, 1985.

- Dreyfuss D, Saumon G: *Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies*, *Am J Respir Crit Care Med*, 157:294-330, 1998.
- Duggan M, McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Ackerley C, Kavanagh BP: *Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs*, *Am J Respir Crit Care Med*; 167:1633–40, 2003.
- Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C, et al: *Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients*, *Acta Anaesthesiol Scand* 41:408, 1997.
- Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C, et al: *Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients*, *Acta Anaesthesiol Scand* 41:408, 1997.
- Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C, Vervloesem N, All_e JL, Massaut J. *Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients*, *Acta Anesthesiol Scand* ;41:408e13, 1997
- Dwerryhouse SJ, Melsom DS, Burton PA, et al: *Acute intestinal ischaemia after laparoscopic cholecystectomy*, *Br J Surg* 82:1413, 1995.
- Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, Magnusson L: *Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: An underestimated problem*, *Anesth Analg*; 95:1788–92, 2002.
- Fahy BG, Barnas GM, Nagle SE, Flowers JL, Njoku MJ, Agarwal M.: *Changes in lung and chest wall properties with abdominal insufflations of carbon dioxide are immediately reversible*, *Anesth Analg*;82:501e5,1996
- Faust R.J., Cucchiara R.F., Perry S. Bechtle “ *Patient Positioning*” in *Miller's Anesthesia*, 6th ed. Miller R.D., Elsevier 1161-1162, 2005
- Feig BW, Berger DH, Dougherty TB, et al: *Pharmacologic intervention can reestablish baseline hemodynamic parameters during laparoscopy*. *Surgery* 116:733, 1994.

- Ferrando C., Carbonell J.A., Gutierrez H., Hernandez J., Belda J. : *Mechanical ventilation in the operating room: Adjusting VT, PEEP, and FiO₂* , *Trend in anesthesia and critical care* 2 269-273, 2012.
- Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S: *Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. Am Rev Respir Dis*, 143:19-24, 1991.
- Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S: *Effects of systolic and diastolic positive pleural pressure pulses with altered cardiac contractility, J Appl Physiol*, 73:498- 505, 1992.
- Fessler HE: *Mechanical ventilation with PEEP*, In *Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*. Edited by Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. New York: Marcel Dekker, Inc.; 807-835, 2001.
- Fitzgerald SD, Andrus CH, Baudendistel LJ, et al: *Hypercarbia during carbon dioxide pneumoperitoneum*, *Am J Surg* 163:186, 1992.
- Fonda D. " *Fisiologia respiratoria e cardiovascolare*" in *Anestesia Cane gatto e animali non convenzionali*, di Bufalari A. & Lachin A. 4-6. Elsevier, 2012.
- Franci P & Rocchi A, " *Monitoraggio dell'apparato cardiovascolare*" in *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali*, Elsevier, 308-311, 2012.
- Fujii Y, Tanaka H, Tsuruoka S, et al: *Middle cerebral arterial blood flow velocity increases during laparoscopic cholecystectomy*, *Anesth Analg* 78:80, 1994.
- Gannedahl P, Odeberg S, Brodin LA, et al: *Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling*, *Acta Anaesthesiol Scand* 40:160, 1996.
- Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F: *Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome*, *Am J Respir Crit Care Med*; 151:1807–14, 1995.

- Genovese J, Huberfeld S, Tarasiuk A, Moskowitz M, Scharf SM: *Effects of CPAP on cardiac output in pigs with pacing-induced congestive heart failure*, *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 1847-1853, 1995.
- Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. *Anesthesia for laparoscopy: a review*. *J Clin Anesth*;18:67-78, 2006.
- Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, Slutsky AS, Marco Ranieri V: *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy*. *Anesthesiology*; 96:795–802, 2002.
- Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, Brismar B, Strandberg A, Berg B, Hedenstierna G: *Chronic obstructive pulmonary disease and anaesthesia: Formation of atelectasis and gas exchange impairment*. *Eur Respir J*; 4:1106–16 104. Marshall BE, Wyche MQ Jr: Hypoxemia during and after anesthesia. *ANESTHESIOLOGY* 1972; 37:178–209, 1991.
- Guyton A.C. & Hall J.E., “*Circolazione polmonare, edema polmonare, liquid pleurico*” in *Fisiologia Medica* 11th ed., Elsevier. 481-487, 2006.
- Guyton A.C. & Hall J.E., “*Principi fisici degli scambi gassosi: diffusione di ossigeno e anidride carbonica attraverso la membrana respiratoria*” in *Fisiologia Medica* 11th ed., Elsevier. 496-499, 2006.
- Guyton A.C. & Hall J.E., “*Ventilazione polmonare*”, in *Fisiologia Medica* 11th ed., Elsevier . 471-472, 2006.
- Hainsworth, R. and Al-Shamma, Y. *Cardiovascular responses to upright tilting in healthy subjects*, *Clin. Sci.* 74 : 17-22, 1988.
- Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al: *Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation*. *Surg Endosc* 12:266, 1998.

- Hamvas A, Park CK, Palazzo R, Liptay M, Cooper J, Schuster DP: *Modifying pulmonary ischemia reperfusion injury by altering ventilatory strategies during ischemia*, J Appl Physiol; 73:2112–9, 1992.
- Hancock, R. B. , Lanz, O. I., Waldron, D. R., Duncan, R. B., Broadstone, R. V. & Hendrix, P. K. *Comparison of post-operative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel assisted laparoscopy compared with median celiotomy and ligation in dog*, Vet surgery 34, 273-282, 2005.
- Harris SN, Ballantyne GH, Luther MA, et al: *Alterations of cardiovascular performance during laparoscopic colectomy: A combined hemodynamic and echocardiographic analysis*, Anesth Analg 83:482, 1996.
- Haskins S, Pascoe PJ, Ilkiw JE et al.: *Reference cardiopulmonary values in normal dogs*, Comp Med 55, 156–161, 2005.
- Haynes JB, Carson SD, Whitney WP, Zerbe GO, Hyers TM, Steele P: *Positive end-expiratory pressure shifts left ventricular diastolic pressure-area curves*, J Appl Physiol, 48: 670-676, 1980.
- Hedenstierna G, Lundquist H, Lundh B, Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Frostell C: *Pulmonary densities during anaesthesia: An experimental study on lung morphology and gas exchange*, Eur Respir J; 2:528–35, 1989.
- Hein HA, Joshi GP, Ramsay MA, et al: *Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy in patients with severe cardiac disease*, J Clin Anesth 9:261, 1997.
- Hickman-Davis J, Matalon S: *Surfactant protein B deficiency worsens hyperoxic injury to the alveolar epithelium*, Am J Respir Cell Mol Biol; 21:449–50, 1999.
- Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M: *Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy*. Acta Anaesthesiol Scand 39:949, 1995.

- Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O: *Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy*. Br J Anaesth 78:128, 1997.
- Hirvonen EA, Poikolainen EO, Paakkonen ME, et al: *The adverse hemodynamic effects of anesthesia, head-up tilt, and carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy*. Surg Endosc 14:272, 2000
- Ho HS, Saunders CJ, Corso FA, et al: *The effects of CO2 pneumoperitoneum on hemodynamics in hemorrhaged animals*. Surgery 114:381, 1993.
- Ho, H., Gunther, R. and Wlofe, B.: *Intraperitoneal carbon dioxide insufflations and cardiopulmonary functions : laparoscopic cholecystectomy in pigs*. Auch. Surg. 127 : 928-933, 1992.
- Huettemann E, Terborg C, Sakka SG, et al: *Preserved CO2 reactivity and increase in middle cerebral arterial blood flow velocity during laparoscopic surgery in children*. Anesth Analg 94:255, 2002.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ.: *Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in cats*. Am J Vet Res, 64(7):913-7,2003.
- Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K: *Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits*. J Appl Physiol; 87:510–5, 1999.
- Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, et al: *Safe intraabdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery*. Surgery 114:549, 1993.
- Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al: *Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide insufflation and nitrous oxide in the dog*. Anesthesiology 42:281, 1975.

- Iwase K, Takenaka H, Ishizaka T, et al: *Serial changes in renal function during laparoscopic cholecystectomy*. Eur Surg Res 25:203, 1993.
- Jellinek H, Krafft P, Fitzgerald RD, Schwarz S, Pinsky MR: *Right atrial pressure predicts hemodynamic response to apneic positive airway pressure*. Crit Care Med , 28:672-678, 2000.
- Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD: *Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans*. J Appl Physiol, 88: 926-932, 2000.
- Jons A, Pratt O: *Physical principles of intra-arterial blood pressure measurement*. Anaesthesia tutorial of the week 137, 2009
- Jorgensen JO, Gillies RB, Lalak NJ, et al: *Lower limb venous hemodynamics during laparoscopy: An animal study*. Surg Laparosc Endosc 4:32, 1994.
- Jorgensen JO, Lalak NJ, North L, et al: *Venous stasis during laparoscopic cholecystectomy*. Surg Laparosc Endosc4:128, 1994.
- Joris J, Cigarini I, Legrand M, et al: *Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy*. Br J Anaesth 69:341, 1992.
- Joris J. L. "Anesthesia for Laparoscopic Surgery" in Miller's Anesthesia, 6th ed. Miller R.D., Elsevier 2286-2294, 2005.
- Joris JL, Chiche JD, Canivet JL, et al: *Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: Effects of clonidine*. J Am Coll Cardiol 32:1389, 1998.
- Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, et al: *Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma*. Anesth Analg 88:16, 1999.
- Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, et al: *Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy*. Anesth Analg 76:1067, 1993.
- Joshi GP, Hein HA, Ramsay MA, et al: *Hemodynamic response to anesthesia and pneumoperitoneum in orthotopic cardiac transplant recipients*. Anesthesiology 85:929, 1996.

- Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD: *Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea*. *N Engl J Med*, 348:1233-1241, 2003
- Kathirgamanathan A., McCahon R.A., Hardman J.G., *Indices of pulmonary oxygenation in pathological lung states: an investigation using high-fidelity, computational modeling*, *British Journal*, 103 (2): 291–7, 2009.
- Kawano T, Mori S, Cybulsky M, Burger R, Ballin A, Cutz E, Bryan AC: *Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung*. *J Appl Physiol*; 62:27–33, 1987.
- Kelman GR, Swapp GH, Smith I, et al: *Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy*. *Br J Anaesth* 44:1155, 1972.
- Kenefick JP, Leader A, Maltby JR, et al: *Laparoscopy: Blood-gas values and minor sequelae associated with three techniques based on isoflurane*. *Br J Anaesth* 59:189, 1987.
- Kennedy M. Smith L. J. :*A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs*. *Vet Anaesth Analg* 42, 350-359, 2015.
- Kim JY, Shin CS, Kim HS, Jung WS, Jeong H. *Positive end-expiratory pressure in pressure-controlled ventilation improves ventilatory and oxygenation parameters during laparoscopic cholecystectomy*. *Surg Endosc*;24:1099e103, 2010
- Kip A. Lemke: *“Anticholinergics and Sedatives”* in *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. 4th ed. William J. Tranquilli, John C. Thurmon, and Kurt A.Grimm. Blackwell Publishing , 2007.
- Kirkinen P, Hirvonen E, Kauko M, et al: *Intracranial blood flow during laparoscopic hysterectomy*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74:71, 1995.

- Klinger J: *Hemodynamics and positive end-expiratory pressure in critically ill patients. Crit Care Clinics North Am*, 12:841-864, 1996.
- Koivusalo AM, Lindgren L: *Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand* 44:834, 2000.
- Koivusalo AM, Scheinin M, Tikkanen I, et al: *Effects of esmolol on haemodynamic response to CO₂ pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. Acta Anaesthesiol Scand* 42:510, 1998.
- Laisalmi M, Koivusalo AM, Valta P, et al: *Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc* 15:1331, 2001.
- Laisalmi M, Koivusalo AM, Valta P, et al: *Clonidine provides opioid-sparing effect, stable hemodynamics, and renal integrity during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc* 15:1331, 2001.
- Laver MB, Morgan J, Bendixen HH, Radford EP Jr: *Lung volume, compliance, and arterial oxygen tensions during controlled ventilation. J Appl Physiol*; 19:725–33, 1964.
- Lentschener C, Axler O, Fernandez H, et al: *Haemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans. Acta Anaesthesiol Scand* 45:527,2001.
- Lentschener C, Axler O, Fernandez H, et al: *Haemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans. Acta Anaesthesiol Scand* 45:527, 2001.
- Lentschener C, Benhamou D, Niessen F, et al: *Intra-ocular pressure changes during gynaecological laparoscopy. Anaesthesia* 51:1106, 1996.
- Lentschener C, Fredi-Reygrobellet D, Bouaziz H, et al: *Effect of CO₂ pneumoperitoneum on early cellular markers of retinal ischemia in rabbits with alpha-chymotrypsin-induced glaucoma. Surg Endosc* 14:1057, 2000.

- Levecque JP, Benhamou D, Zetlaoui P, et al: *Laparoscopic cholecystectomy in a patient with a transplanted heart*. *Anesthesiology* 86:1425, 1997.
- LeWinter MM, Osol G: *Normal physiology of the cardiovascular system*. In *Hurst's The Heart*. 10th edition. Edited by Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. New York: McGraw-Hill; 63-98, 2001.
- Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, Hedenstierna G: *Atelectasis and lung function in the postoperative period*. *Acta Anaesthesiol Scand*; 36:546–53, 1992.
- Lister DR, Rudston-Brown B, Warriner CB, et al: *Carbon dioxide absorption is not linearly related to intraperitoneal carbon dioxide insufflation pressure in pigs*. *Anesthesiology* 80:129, 1994.
- Lloyd TC Jr: *Mechanical cardiopulmonary interdependence*. *J Appl Physiol*, 52:333-339, 1982.
- Longhurst JC, Spilker HL, Ordway GA: *Cardiovascular reflexes elicited by passive gastric distension in anesthetized cats*. *Am J Physiol* 240:H539, 1981.
- Lord RV, Ling JJ, Hugh TB, et al: *Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy*. *Arch Surg* 133:967, 1998.
- Luecke T & Pelosi P : *Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output*. *Critical Care*, 9:607-621, 2005
- Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M: *Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure*. *Intensive Care Med*, 30:119-126, 2004.
- Lumb AB, Nunn JF: *Respiratory function and ribcage contribution to ventilation in body positions commonly used during anesthesia*. *Anesth Analg* 73:422, 1991.
- Magder S, Scharf S: *Venous return*. In *Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*. Edited by Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. New York: Marcel Dekker, Inc.; 93-112, 2001.

- Maggiore SM, Jonson B, Richard JC, Jaber S, Lemaire F, Brochard L: *Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. Am J Respir Crit Care Med*, 164:795-801, 2001.
- Magnusson L, Spahn DR: *New concepts of atelectasis during general anaesthesia. Br J Anaesth*; 91:61–72, 2003.
- Mann C, Boccard G, Pouzeratte Y, et al: *The relationship among carbon dioxide pneumoperitoneum, vasopressin release, and hemodynamic changes. Anesth Analg* 89:278, 1999.
- Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, et al. *Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. Crit Care Med*;36:2225e31, 2008
- Marcato P.S., *Patologia sistematica veterinaria*, Milano, Edagricole, 1:20-50, 2008
- Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C: *Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution 1 e 2. Pathophysiology. Intensive Care Med*, 20:379-389, 1994.
- Marshall BE, Wyche MQ Jr: *Hypoxemia during and after anesthesia. Anesthesiology*; 37:178–209 106, 1972.
- Marshall BE: *Importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction with atelectasis. Adv Shock Res*; 8:1–12, 1982.
- Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML: *Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. Circ Res*, 44:309-315, 1979.
- Maulen-Radovan I., Castrellon P.G., Ochoa E.C., Aguirre M.M., *Are Oxygen effective for Predicting Pathological Intrapulmonary Shunt in Mechanically Ventilated Children?*, *Archivs of Medical Reseach*, 30(3): 179-185, 1999.

- McLaughlin J, Bonnell B, Scheeres D, et al: *The adverse hemodynamic effects related to laparoscopic cholecystectomy*. *Anesthesiology* 77(Suppl):3A, 1992.
- McMahon AJ, Baxter JN, Kenny G, et al: *Ventilatory and blood gas changes during laparoscopic and open cholecystectomy*. *Br J Surg* 80:1252, 1993.
- Mead J, Collier C: *Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs*. *J Appl Physiol*; 14:669–78, 1958.
- Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L: *Acute right ventricular failure – from pathophysiology to new treatments*. *Intensive Care Med*, 30:185-196, 2004.
- Melville RJ, Forsling ML, Frizis HI, et al: *Stimulus for vasopressin release during elective intra-abdominal operations*. *Br J Surg* 72:979, 1985.
- Michelle Duggan, Brian P. Kavanagh: *Pulmonary Atelectasis A Pathogenic Perioperative Entity*. *Anesthesiology*; 102:838–54, 2005
- Miller DR.: *Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices*. *Can J Anaesth*, 41(7):639-51, 1994.
- Moens Y. & Staffieri F., "Monitoraggio della dinamica ventilatoria" in *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali di Bufalari A. & Lachin A.*, Elsevier. 348-349, 2012
- Motew, M., Ivankovich, A. D. and Bieniarz, J.: *Cardiovascular effects and acid-base and blood gas changes during laparoscopy*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115 : 1002-1012, 1985.
- Muchada R, Lavandier B, Cathignol D, et al: *Noninvasive hemodynamic monitoring in gynecologic laparoscopy*. *Ann Fr Anesth Reanim* 5:14, 1986.
- Mullet C, Vialle J, Sagnard P: *Pulmonary CO₂ elimination during surgical procedures using intra- or extraperitoneal CO₂ insufflation*. *Anesth Analg* 76:622, 1993.

- Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS: *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med; 149:1327–34, 1994.
- Mutoh T, Lamm WJ, Embree LJ, et al: *Volume infusion produces abdominal distension, lung compression, and chest wall stiffening in pigs*. J Appl Physiol 72:575, 1992.
- Nadar S, Prasad N, Taylor RS, Lip GY: *Positive pressure ventilation in the management of acute and chronic cardiac failure: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cardiol, 99: 171-185, 2005.
- Nagashima Y, Furukawa Y, Chiba S: *Propofol decreases contractility of isolated blood-perfused left ventricular muscle in the dog*. J Anesth 14, 45–47, 2000.
- Nagashima Y, Furukawa Y, Hirose M et al.: *Cardiac effects of propofol and its interaction with autonomic nervous system in isolated, cross-circulated canine atria*. J Anesth 13, 34–39, 1999.
- Nanas S, Magder S: *Adaptations of the peripheral circulation to PEEP*. Am Rev Respir Dis, 146:688-693, 1992.
- Nannarone S., “Analisi e monitoraggio dei gas nel sangue: emogasanalisi” in *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali*. Elsevier, 337-342,2012.
- Nannarone S., “Agenti anestetici inalatori” in *Anestesia Cane, gatto e animali non convenzionali*. Bufalari A. & Lachin A. Elsevier srl, 139-145, 2012
- Nguyen NT, Ho HS, Fleming NW, et al: *Cardiac function during laparoscopic vs open gastric bypass*. Surg Endosc 16:78, 2002.
- Nunn JF, Bergman NA, Coleman AJ: *Factors influencing the arterial oxygen tension during anaesthesia with artificial ventilation*. Br J Anaesth; 37:898–914, 1965.
- Nunn JF: *Applied Respiratory Physiology*, 4th ed. London, Butterworths Heinemann, 1993.

- Nyarwaya J, Mazoit J, Samii K: *Are pulse oximetry and end-tidal carbon dioxide tension monitoring reliable during laparoscopic surgery?* *Anaesthesia* 49:775, 1994.
- Nyarwaya J, Mazoit J, Samii K: *Are pulse oximetry and end-tidal carbon dioxide tension monitoring reliable during laparoscopic surgery?* *Anaesthesia* 49:775, 1994.
- Oakes DF, Shortall SP.: *Oakes' Ventilator Management: A Bedside Reference Guide*. Orono, ME: RespiratoryBooks; 2009.
- O'Croinin D, Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. *Bench-to bedside review: permissive hypercapnia*. *Crit Care* ;9:51e9, 2005
- Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, et al: *Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand* 38:276, 1994.
- O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, et al: *Laparoscopic cholecystectomy: Haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position*. *Br J Anaesth* 76:640, 1996.
- Olsen CO, Tyson GS, Maier GW, Spratt JA, Davis JW, Rankin JS: *Dynamic ventricular interaction in the conscious dog*. *Circ Res*, 52:85-104, 1983.
- Pagel PS, Warltier DC: *Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs*. *Anesthesiology* 78, 100–108, 1993
- Park YT & Okano S: *Influence of pneumoperitoneum and postural change on the cardiovascular and respiratory systems in dogs*. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2015.
- Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ: *Mechanisms of ventilator-induced lung injury*. *Crit Care Med*; 21:131–43, 1993.
patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica Suppl* 107, 37–44, 1995

- Peyton P.J., Robinson G.J.B., McCall P.R., Thompson B., *Noninvasive of Intrapulmonary Shunting*, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 26: 309-311, 2004.
- Philip J. Peyton, Gavin J.B. Robinson, Peter R. McCall, MBBS, Bruce Thompson: *Noninvasive Measurement of Intrapulmonary Shunting*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Vol 18, No 1 (February): pp 47-52 47, 2004
- Pinsky M: *The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story*. *Int Care Med*, 23:493-503, 1997.
- Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, Bromberger-Barnea B: *Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure*. *J Appl Physiol*, 54:950-955, 1983.
- Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E: *Acute respiratory failure in the adult*. *N Engl J Med*; 287:690–8, 1972.
- Portera CA, Compton RP, Walters DN, et al: *Benefits of pulmonary artery catheter and transesophageal echocardiographic monitoring in laparoscopic cholecystectomy patients with cardiac disease*. *Am J Surg* 169:202, 1995.
- Rademaker BM, Bannenberg JJ, Kalkman CJ, et al: *Effects of pneumoperitoneum with helium on hemodynamics and oxygen transport: A comparison with carbon dioxide*. *J Laparoendosc Surg* 5:15, 1995.
- Rademaker BM, Odoom JA, de Wit LT, et al: *Haemodynamic effects of pneumoperitoneum for laparoscopic surgery: A comparison of CO₂ with N₂ O insufflation*. *Eur J Anaesthesiol* 11:301, 1994.
- Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, et al: *Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance*. *J Clin Anesth* 13:361, 2001.
- Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, et al: *Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance*. *J Clin Anesth* 13:361, 2001.

- Ray K., Bodenham A., Paramasivam E. : *Pulmonary atelectasis in anaesthesia and critical care* . Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain j Volume 14 number 5 2014.
- Richardson JD, Trinkle JK: *Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure*. J Surg Res 20:401, 1976.
- Richter S, Olinger A, Hildebrandt U, et al: *Loss of physiologic hepatic blood flow control ("hepatic arterial buffer response") during CO₂ -pneumoperitoneum in the rat*. Anesth Analg 93:872, 2001.
- Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP: *Critical respiratory events in the postanesthesia care unit: Patient, surgical, and anesthetic factors*. Anesthesiology ; 81:410–8, 1994.
- Rosenthal RJ, Hiatt JR, Phillips EH, et al: *Intracranial pressure. Effects of pneumoperitoneum in a large-animal model*. Surg Endosc 11:376, 1997.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G: *Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia*. Anesthesiology; 82:832–42, 1995.
- Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G: *Prevention of atelectasis during general anaesthesia*. Lancet 1995; 345:1387–91.
- Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I: *Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 165:1182- 1186, 2002.
- Safran D, Sgambati S, Orlando R 3rd: *Laparoscopy in high-risk cardiac patients*. Surg Gynecol Obstet 176:548, 1993.
- Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK: *Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med 1988; 14:538–46.

- Santamore WP, Bove AA, Heckman JL: *Right and left ventricular pressure-volume response to positive end-expiratory pressure. Am J Physiol*, 246:H114-119, 1984.
- Scharf S: *Ventilatory support in cardiac failure. In The Ill Cardiac Patient*. Edited by Kvetan V, Dantzker DR. Philadelphia: Lippincott-Raven;29-45, 1996.
- Scharf S: *Ventilatory support in the failing heart. In Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*. Edited by Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. New York: Marcel Dekker, Inc.; 519-550, 2001.
- Scharf SM, Brown R: *Influence of the right ventricle on canine left ventricular function with PEEP. J Appl Physiol*, 52: 254-259, 1982.
- Scharf SM, Caldini P, Ingram RH Jr: *Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. Am J Physiol*,232:H35-43, 1977.
- Sessler DI. *Temperature regulation and monitoring*. In: Miller RD, Cohen NH,Eriksson LI, et al, editors. *Miller's anesthesia*. 8th edition. St Louis (MO): Saunders Elsevier; p. 1622–46, 2015
- Sharp JR, Pierson WP, Brady CE 3rd: *Comparison of CO₂ - and N₂ O-induced discomfort during peritoneoscopy under local anesthesia. Gastroenterology* 82:453, 1982.
- Sibbald, W., Paterson, N. A., Holliday, R. L. and Baskerville, J. *The Trendelenburg position ; hemodynamic effects in hypotensive and normotensive patients. Crit. Care Med.* 7 : 218-224, 1979.
- Sneyd JR, Rigby-Jones AE.: *New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). Br J Anaesth*, 105(3):246-54, 2010.
- Solis-Herruzo JA, Moreno D, Gonzalez A, et al: *Effect of intrathoracic pressure on plasma arginine vasopressin levels. Gastroenterology* 101:607, 1991.
- SP Pilbeam, Cairo JM. *Mechanical Ventilation Physiological and Clinical Applications*, 4th ed. St. Louis, MO: Mosby Inc; 2006.

- Staffieri F, Bauquier SH, Moate PJ et al: *Effects of inspired oxygen concentration on pulmonary gas exchange in anesthetized horses mechanically ventilated with a helium/oxygen gas mixture.* Equine Vet J 41:747–752, 2009
- Staffieri F. & Moens Y. “*Tecniche di ventilazione artificiale in anestesia*” in *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali* di Bufalari A. & Lachin A., Elsevier. 393-401 ,2012.
- Staffieri F, De Monte V, De Marzo C, Scrascia F, Crovace A: *Alveolar recruiting maneuver in dogs under general anesthesia: effects on alveolar ventilation, gas exchange, and respiratory mechanics,* Vet Res Commun 34 (Suppl 1):S131–S134, 2010
- Strandberg A, Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H, Brismar B: *Densities in dependent lung regions during anaesthesia: Atelectasis or fluid accumulation?* Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30:256–9.
- Struthers AD, Cuschieri A: *Cardiovascular consequences of laparoscopic surgery.* Lancet 352:568, 1998.
- Takata M, Robotham JL: *Mechanical heart-pericardium-lung interactions. In Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease.* Edited by Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. New York: Marcel Dekker, Inc.;257-278, 2001.
- Tan PL, Lee TL, Tweed WA: *Carbon dioxide absorption and gas exchange during pelvic laparoscopy.* Can J Anaesth 39:677, 1992.
- Tolksdorf W, Strang CM, Schippers E, et al: *The effects of the carbon dioxide pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy on postoperative spontaneous respiration.* Anaesthesist 41:199, 1992.
- Torrielli R, Cesarini M, Winnock S, et al: *Hemodynamic changes during celioscopy: A study carried out using thoracic electric bioimpedance.* Can J Anaesth 37:46, 1990.
- Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS: *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA*

- expression in an isolated rat lung model. J Clin Invest; 99:944–52, 1997.*
- Tucker HJ, Murray JF: *Effects of end-expiratory pressure on organ blood flow in normal and diseased dogs. J Appl Physiol 34:573-577, 1973.*
 - Tulevski II, Romkes H, Dodge-Khatami A, van der Wall EE, Groenink M, van Veldhuisen DJ, Mulder BJ: *Quantitative assessment of the pressure and volume overloaded right ventricle: imaging is a real challenge. Int J Cardiovasc Imaging, 18: 41-51, 2002.*
 - Tusman G, Bohm SH, Tempra A, Melkun F, Garcia E, Turchetto E, Mulder PG, Lachmann B: *Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. ANESTHESIOLOGY; 98:14–22, 2003.*
 - Uzzo RG, Bilsky M, Mininberg DT, et al: *Laparoscopic surgery in children with ventriculoperitoneal shunts: Effect of pneumoperitoneum on intracranial pressure—Preliminary experience. Urology 49:753, 1997.*
 - Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F: *Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. Anesthesiology, 95:1083-1088, 2001.*
 - Vieillard-Baron A, Jardin F: *Why protect the right ventricle in patients with acute respiratory distress syndrome? Curr Opin Crit Care, 9:15-21, 2003.*
 - Viitanen A, Salmenpera M, Heinonen J: *Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. Anesthesiology, 73:393-400, 1990.*
 - Viquerat CE, Righetti A, Suter PM: *Biventricular volumes and function in patients with adult respiratory distress syndrome ventilated with PEEP. Chest, 83:509-514, 1983.*
 - Wahba RW, Beique F, Kleiman SJ: *Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. Can J Anaesth 42:51, 1995.*

- Walder AD, Aitkenhead AR: *Role of vasopressin in the haemodynamic response to laparoscopic cholecystectomy*. Br J Anaesth 78:264, 1997.
- Wandrup, J.H.: *Quantifying pulmonary oxygen transfer deficits in critically ill patients*. Acta Anaesthesiol Scand suppl.;107:37-44, 1995
- Waugh JB, Deshpande VM, Brown MK, et al. *Rapid Interpretation of Ventilator Waveforms*, 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall; 2007.
- Webb HH, Tierney DF: *Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: Protection by positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis; 110:556–65, 1974.
- Weber KT, Janicki JS, Shroff S, Fishman AP: *Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles*. Am J Cardiol , 47:686-695, 1981.
- West JB: *Respiratory physiology The essential* 7th ed. Lippincot Williams & Wilkins 2:15-22,3:25-30,5:56-62, 2005.
- Whittenberger JL, McGregor M, Berglund E, Borst HG: *Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance*. J Appl Physiol; 15:878–82, 1960.
- Wilcox S, Vandam LD: *Alas, poor Trendelenburg and his position! A critique of its uses and effectiveness*. Anesth Analg 67:574, 1988.
- Wittgen CM, Andrus CH, Fitzgerald SD, et al: *Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy*. Arch Surg 126:997, 1991.
- Wulkan ML VS: *Is end-tidal CO2 an accurate measure of arterial CO2 during laparoscopic procedures in children and neonates with cyanotic congenital heart disease?* J Pediatr Surg 36:1234, 2001.
- Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. *Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury*. Am J Respir Cell Mol Biol 2009; 40: 519–35, 2009.

RINGRAZIAMENTI

Qualche parolina credo sia il caso di spenderla.

Primi su tutti voglio ringraziare i miei genitori. Gente così non si trova da tutte le parti. Siete stati per me esempio in tutto; mi avete sempre dato supporto incondizionato, una vita piena di stimoli e opportunità. Non mi avete mai deluso, nemmeno una volta.

Ringrazio mio fratello, per la bella persona che è e perché c'è sempre e comunque; ma in realtà lo ringrazio perché anche se mi si ferma la macchina nei posti più assurdi, lui mi viene a raccattare.

Ringrazio i nonni Giovanni, Francesca e Marisa, colonna portante di una famiglia che li ama e che amano. Grazie per essere il nostro punto di riferimento e di RISTORO. Grazie perché con un "Topolino!!!" mi fate venire il sorriso.

Ringrazio anche i miei zii, mi avete coccolato e viziato da sempre.

Vorrei ringraziare con moltissimo calore la mia relatrice la Prof.ssa Breggi, per aver contribuito a questo studio e perché tra un abbraccio, una schiacciata e uno sguardo mi ha sempre trasmesso sicurezza e forza.

Ringrazio con ammirazione il mio correlatore, il Dott. Francesco Staffieri; prima di tutto per aver contribuito a questo lavoro e poi per avermi iniziato al fantastico mondo della ventilazione.

Ringrazio la mia controrelatrice, il boss, la dott.ssa Angela Briganti; con te ho cominciato ad amare questa realtà piena di farmaci, macchine anestesilogiche, turni lunghissimi e soddisfazioni enormi. Mi hai fatto capire cosa significa dedicarsi con passione viscerale al proprio lavoro, volendo solo il bene dei nostri pazienti; mi hai trasmesso cosa vuol dire professionalità e preparazione. Ti sei arrabbiata e mi hai fatto arrabbiare; però mi hai guidato e soprattutto Formato, quindi un grazie non basta.

Ringrazio capetto, perché tra un ordine e l'altro ti ho sentito vicina e complice e ringrazio Flo; i turni con te sono uno spettacolo e la tua umiltà può solo essere d' esempio.

Ringrazio Tazio e Gaia, conosciuti come studenti, compagni di tesi e ora capi; non cambia nulla, siete sempre i soliti e soprattutto siete due amici.

Ringrazio Sara, perché mi accompagna in tutto da quando ho ricordi, mi è entrata dentro e spero che non se ne vada mai. Ormai ci sopportiamo da una vita, perché mollare? Ti ringrazio per esserci sempre.

Ringrazio con tutta me stessa, anzi con due me stesse la mia seconda famiglia, i miei amici storici. Questi elementi arricchiscono la mia vita da più di 10 anni, con loro ho passato momenti epici e dopo un po' che non li vedo mi mancano assai. Nel dettaglio ringrazio la Fede, con la quale condivido dal liceo il percorso di studi...quando ti stanchi di me fammelo sapere. Grazie per il sostegno, le telefonate, le merende, le confidenze, il mercato e i pomeriggi in città.

Ringrazio Martina, amica originale e fidata, le cene con te sono lente ma sempre uniche e divertenti. Ringrazio Leti, se c'è bisogno di un consiglio su qualsiasi questione è d'obbligo la tua consultazione. Ringrazio Beatrice per essere vicina anche quando è lontana, per essere similissima a me e così diversa, per aiutarmi sempre e comunque. Ringrazio Co, perché anche se noterà subito tutti gli errori di questo testo non mi dirà niente, perché mi vuole bene. Ringrazio il Barso, il Lupo, Luca, Tommaso e Mattia perché riescono a disarmarmi con una battuta, perché vi voglio bene e perché siete delle fave.

Ringrazio Adriana, gran parte degli esami che ho dato sono stati condivisi con lei; ci siamo aiutate, confortate e intese sempre. Ringrazio Elena, perché c'è sempre e si fa in quattro per tutti.

Siamo arrivati al dunque, a voi, a chi porto con me dall'inizio dell'università e non. Durante questi anni ho conosciuto persone splendide.

In particolare ringrazio Julieta, perché ha sempre creduto in me e perché mi ha sempre dato qualcosa da ammirare in lei. Ringrazio gli amici di corso Manuela, Irene, Mirko, Andrea G., con voi le risate si sprecano.

Ringrazio il gruppo per eccellenza, little slaves. Bimbi stare con voi mi ha dato la carica per affrontare i turni più duri, mi ha fatto sentire parte di un qualcosa e mi ha anche fatto conoscere della gente valida: Jack, Tosa, Alberto, Pitotz, Vio, Ari, Eli jo, Vivi, Giorgio, la Elena, Marti, Cri, Fra...

Ringrazio Barbi, per i turni insieme e le chiacchierate infinite.

Ringrazio Massi perché lui fa cose e perché è il Massi.

Ringrazio in particolare i due amici più amici del mondo, Flavia e Della Nini; l'università senza di voi sarebbe stata più triste. A noi tre basta guardarsi e ci capiamo.

Ringrazio Nadia per avermi ascoltato, consigliato, seguito e appoggiato; sono contenta di averti conosciuto. Ringrazio Rocca per aver condiviso tanti momenti, per aver sorriso su tutto dandoli il giusto peso e per avermi aiutato con la tesi.

Ringrazio Svenuele con il quale ho studiato, parlato, dato esami, fatto shopping e bevuto americani. Siamo stati insieme nell'ansia più volte, come non finire insieme.

Ringrazio i miei compagni di tesi Andrea, Silvia e Erica. Abbiamo condiviso disperazione e sclero, sono contenta che foste proprio voi.

Infine ringrazio Cianluuuu

Ci siamo avvicinati in un momento per me un pò duro; ma te con calma, pazienza e dolcezza hai affrontato ogni situazione. Hai avuto testa quando io non la avevo, forza quando ero stanca e allegria quando ero triste. Complimenti hai vinto il premio "supporto a una laureanda sull'orlo di una crisi di nervi" dell'anno. Grazie per essere così.