

UNIVERSITA' DI PISA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina Veterinaria



***Atelettasia polmonare: confronto fra indici
di ossigenazione e Tac polmonare***

Candidato: Rocca Erica

Relatore: Dott.ssa Briganti Angela

Correlatore: Dott. ssa Tayari Hamaseh

ANNO ACCADEMICO: 2014-2015

“Sai quelli che dicono che non si può vivere senza amore?

L’ossigeno è più importante!”

(Dr House)

Indice

	Riassunto/Abstract	Pag. 5
	Introduzione	Pag. 6
	<u>Capitolo 1 Fisiologia respiratoria</u>	
1.1	Struttura e funzione	Pag. 8
1.2	Ventilazione	Pag. 13
1.3	Diffusione	Pag. 18
1.4	Flusso ematico	Pag. 20
1.5	Relazione ventilazione perfusione	Pag. 21
1.6	Trasporto dei gas nel sangue	Pag. 24
	<u>Capitolo 2: Alterazioni della ventilazione in anestesia</u>	
2.1	Cause di atelettasia polmonare in anestesia	Pag. 32
2.2	Fattori che incidono sulla formazione dell'atelettasia	Pag. 40
2.3	Effetti dell'atelettasia	Pag. 46
2.4	Prevenzione dell'atelettasia	Pag. 54
	<u>Capitolo 3: Indici di ossigenazione</u>	
3.1	Monitoraggio dei gas ematici ed alveolari	Pag. 61

3.2	Indici di tensione di ossigeno (OTI oxygen tension index)	Pag. 67
3.3	Indici di contenuto di ossigeno (OCI oxygen content index)	Pag. 71
	<u>Capitolo 4: Studio Clinico</u>	
4.1	Introduzione	Pag. 75
4.2	Scopo del lavoro	Pag. 75
4.3	Materiali e metodi	Pag. 76
4.4	Analisi statistica	Pag. 78
4.5	Risultati	Pag. 78
4.6	Discussione	Pag. 83
4.7	Conclusioni	Pag. 88
	Bibliografia	Pag. 89
	Ringraziamenti	Pag. 99

Riassunto

Parole chiave – F-shunt, indici ossigenazione, atelettasia, anestesia, cane

Obiettivo- valutazione del grado di atelettasia polmonare in pazienti sottoposti ad anestesia generale con isofluorano e ossigeno al 100%, mediante TAC (tomografia assiale computerizzata) e indici di ossigenazione OCI (oxygen content index) ed OTI (oxygen tension index).

Materiali e Metodi – lo studio è stato effettuato su 20 cani di varie razze ed età, clinicamente sani, sottoposti a TAC total body. Tutti i cani sono stati sottoposti a visita clinica esami biochimici ed emogasanalisi arterioso prima della premedicazione. In seguito i soggetti sono stati premedicati per via endovenosa con 5mcg/kg di fentanyl e indotti con propofol all'1% per via endovenosa per poi essere mantenuti in anestesia generale con isofluorano in ossigeno al 100%. Subito dopo l'induzione sono stati sottoposti ad una prima scansione toracica che è stata ripetuta dopo almeno 20 minuti dall'induzione dell'anestesia generale; in corrispondenza di tali scansioni sono state effettuate le indagini emogasanalitiche. La valutazione del grado di areazione polmonare è stata effettuata attraverso metodo analitico ROI (Region of interest).

Risultati – I dati relativi all'emogas hanno evidenziato differenze significative tra i tempi per i seguenti parametri: pH, PaCO₂, PaO₂, Hb ed SpO₂. L'analisi statistica degli indici di ossigenazione ha evidenziato differenze significative solo per l'F-shunt, [P(A-a)O₂] e PAO₂. L'analisi statistica dei valori di ROI ha evidenziato differenze significative tra tutti i valori registrati a T0 vs quelli registrati a T1 per tutte le sezioni apicali e medie, mentre per la sezione caudale è risultata significativa la differenza della sezione sx dorsale.

Conclusioni – L'F-shunt ha dimostrato essere l'indice di ossigenazione più veritiero per la valutazione dello shunt calcolato anche nella specie canina.

ABSTRACT

Key words-*F-shunt, oxygenation index, atelectasis, anaesthesia, dog*

Objective-*assessing the degree of pulmonary atelectasis in patients undergoing general anesthesia, with a fraction of oxygen of 100%, throughout CT (Computed Tomography), indices of oxygenation OCI (oxygen content index) and OTI (oxygen tension index).*

Material and Methods- *the study was conducted on 20 dogs of various breeds and ages, clinically healthy, undergoing total body CT. All dogs have been subjected to clinical examination, biochemical tests and arterial blood gases before premedication. Later, the subjects were premedicated intravenously with 5mcg/kg of fentanyl and induced with propofol 1% intravenously to then be maintained under general anesthesia with isoflurane in 100% oxygen. Immediately after induction were subjected to a first scan of chest that was repeated after at least 20 minutes from the induction of general anesthesia; in correspondence of such scans were carried out blood gas analysis, measurement of oxygenation index and evaluation of the degree of lung aeration through the analytical method ROI (region of interest).*

Results- *Data on blood gas analysis showed significant differences between the times for the following parameters: pH, PaCO₂, PaO₂, Hb and SpO₂. Statistical analysis of oxygenation index showed significant differences only for the F-shunt, [P (Aa) O₂] and PAO₂. The statistical analysis of the values of ROI has highlighted significant differences between all the values recorded at T0 vs T1 for all the apical and medium section, while for the caudal section has a significant difference for the left dorsal section.*

Conclusions- *F-shunt has shown to be the index of oxygenation more truthful for the evaluation of the shunt calculated in the canine species.*

INTRODUZIONE

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 (Duggan et al., 2005) interessando il 15 – 20 % del tessuto polmonare vicino al diaframma ed circa il 10 % del tessuto polmonare totale. (Magnusson & Sphan, 2003) Lo sviluppo di atelettasia si verifica sia in pazienti mantenuti con l'anestesia gassosa che endovenosa, sia in pazienti in ventilazione spontanea che in ventilazione meccanica. (Standberg et al., 1986)

Le cause che possono portare allo sviluppo di atelettasia durante l'anestesia generale sono principalmente tre: la compressione polmonare, il riassorbimento di aria alveolare e le alterazioni del surfattante. L'atelettasia da compressione si verifica quando la pressione transmurale, che normalmente mantiene distesi gli alveoli, è ridotta a livelli tali da permettere il collasso degli stessi. Questa compressione è dovuta a diversi fattori fra cui la modificazione della geometria del torace, l'alterazione dei movimenti diaframmatici, lo spostamento del sangue dal comparto toracico al comparto addominale. (Duggan et al., 2005)

L'atelettasia da riassorbimento è legata principalmente a due meccanismi: chiusura delle piccole vie aeree e respirazione di ossigeno puro. (Hedestierna, 2004)

Il surfattante riduce la tensione superficiale di strutture sferiche, come teoricamente è la struttura alveolare. (Ray et al., 2013) L'anestesia può ostacolare l'azione fisiologica del surfattante, aumentando la permeabilità della barriera alveolo capillare. (Wollmer et al., 1990). L'alterazione del surfattante rende gli alveoli instabili, cosicché essi collabiscono quando la pressione alveolare è sufficientemente bassa. (Hedestierna, 2004) Perché si formi atelettasia devono agire contemporaneamente due cause: riduzione del tono muscolare con abbassamento della capacità funzionale residua (atelettasia da compressione), aumento della concentrazione inspiratoria di ossigeno (atelettasia da assorbimento). La presenza di una sola di queste cause non è sufficiente a provocare atelettasia.

Lo sviluppo di atelettasia comporta riduzione della compliance polmonare, diminuzione dell'ossigenazione ematica, aumento delle resistenze vascolari, sviluppo di un danno polmonare. (Duggan et al., 2005)

In molti casi l'effetto più evidente della formazione di atelettasia è la diminuzione di ossigenazione ematica. (Duggan et al., 2005) Fino al 74% del difetto di ossigenazione può essere attribuito all'atelettasia e alla chiusura delle vie aeree. (Hedestierna, 2004) Quando il deficit di ossigenazione è importante si può arrivare a parlare di ipossia; 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 *gold standard* per misurare l'atelettasia polmonare è rappresentato dalla Tomografia Assiale Computerizzata (TAC). Sono state definite le aree atelettasiche quelle parti di polmone che presentano all'esame TAC una densità di Hounsfield unit (HU) di -100 $+100$. (Magnusson & Sphan, 2003) Il gold standard per la valutazione dei disturbi di 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 quota di shunt intrapolmonare viene eseguita per quantificare il contributo delle aree poco areate e non areate del polmone nel determinare l'ipossiemia arteriosa. 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. L'equazione 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 area con un basso rapporto ventilazione perfusione, sia quello dove è presente un vero shunt (atelettasia). (Peyton et al., 2004) 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) o indici basati sul calcolo del contenuto di ossigeno come OCI (oxygen content index). Tali indici permettono di effettuare una misurazione dell'ossigenazione senza l'utilizzo di metodologie invasive.

Gli indici OTI 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, 1988)

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 (F-shunt), 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) 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 Q_s/Q_t è stato riportato nelle pecore (Araos et al., 2012) e anche nei cavalli. (Briganti et al., 2015)

CAPITOLO 1

FISIOLOGIA RESPIRATORIA

Le funzioni dell'apparato respiratorio sono molteplici: scambio di sostanze gassose tra atmosfera e sangue (respirazione), regolazione omeostatica del pH corporeo, protezione da patogeni inalati e sostanze irritanti, vocalizzazione, termoregolazione.

La sua funzione principale è la respirazione, ovvero provvedere trasporto di ossigeno e di anidride carbonica fra l'ambiente ed i tessuti, fornendo da una parte l'ossigeno utile per il metabolismo tissutale e dall'altra rimuove l'anidride carbonica.

Il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica variano con l'attività metabolica che dipende dal grado di attività dell'animale.

In particolare il metabolismo basale in condizione di riposo è espressa in funzione di potenza e varia in base al peso corporeo (M elevato allo 0,75), motivo per il quale le specie di taglia minore hanno un consumo di ossigeno per kg di peso, superiore a quello delle specie più grandi. (Cunningham, 2006)

La funzione respiratoria polmonare comprende:

a- la ventilazione, cioè il movimento della corrente aerea nelle vie respiratorie e la sua distribuzione al parenchima alveolare

b- la diffusione mediante la quale avviene il trasporto dei gas (O_2 e CO_2) tra il mezzo gassoso (l'aria) ed il mezzo fluido (il sangue) attraverso la membrana alveolo capillare

c- la perfusione, che garantisce attraverso il piccolo circolo polmonare, la distribuzione del sangue venoso ai capillari delle pareti alveolari, sede degli scambi gassosi. (Marcato, 2008)

1.1 Struttura e funzione

La struttura del polmone è strettamente correlata alla sua funzione principale, in particolare dato che l'ossigeno e l'anidride carbonica si muovono fra aria e sangue per diffusione semplice attraverso la membrana respiratoria, l'efficienza di tale meccanismo sarà strettamente correlata con le caratteristiche di quest'ultima, in particolare il suo spessore e l'area della sua superficie (Legge di Fick: la diffusione dei gas è direttamente proporzionale all'area delle membrane, ma inversamente proporzionale al loro spessore), oltreché alle caratteristiche dei gas in particolare il loro coefficiente di diffusione attraverso la materia di cui è costituita la membrana e le loro pressioni parziali tra le due facce della membrana. (Guyton, 1987)

Lo spessore della membrana respiratoria è dato dalle strutture anatomiche poste tra il lume dell'alveolo e parete dei capillari, nell'ordine si trovano: l'epitelio, la membrana basale, uno spazio connettivale interstiziale, la lamina basale del capillare e l'endotelio.

In alcuni casi le due lamine basali possono fondersi e quindi ridurre la distanza tra aria e sangue.

Lo spessore medio è di circa 1,4 micron, nelle porzioni più sottili può arrivare fino a 0,3 micron.

La parete alveolare è formata dall'epitelio e dalla membrana basale al cui esterno c'è uno strato di connettivo molto ricco di fibre elastiche.

Queste ultime e poche fibre muscolari costituiscono un colletto in corrispondenza dell'apertura di ciascun alveolo.

Nella lamina propria, si riscontra una diffusa rete di capillari dal calibro relativamente limitato tale da consentire il passaggio di un globulo rosso per volta.

L'epitelio che riveste gli alveoli presenta tre tipi di cellule: i pneumociti di I tipo (elementi appiattiti formati da un esile lembo citoplasmatico che si solleva nell'area in cui è presente il nucleo. Nel loro citoplasma, i vari organuli sono poco rappresentati ed in numero minore pneumociti di II tipo (cellule cubiche che sporgono nel lume dell'alveolo nel cui citoplasma, gli organuli sono ben rappresentati e si evidenziano i citosomi o corpi multi lamellari. Questi corpi sono molto ricchi di lipoproteine, sono eliminati nel lume degli alveoli dove danno origine a un velo di materiale tensioattivo che riveste la parete dell'alveolo detto "surfattante") e i macrofagi alveolari. (Barone, 2012).

L'area della membrana respiratoria è data dall'elevato numero di alveoli presenti all'interno del polmone, circa 300milioni, ognuno dei quali ha dimensioni di 1/3 di mm di diametro. Gli alveoli per avere una superficie di scambio maggiore non hanno una forma sferica, ma bensì poliedrica questa caratteristica permette di aumentare in modo notevole la superficie alveolare interna destinata alla diffusione che ha dimensioni che si aggirano tra 50 e 100 metri quadrati. (West, 2000)

La *coefficiente di diffusione* per il trasferimento di un gas attraverso la membrana respiratoria dipende dalla solubilità del gas nella membrana ed è inversamente proporzionale alla radice quadrata del peso molecolare dello stesso gas. La solubilità dei gas attraverso la membrana respiratoria ha una velocità pressoché uguale a quella di diffusione nell'acqua, perciò ad una determinata differenza di pressione parziale, l'anidride carbonica diffonde ad una velocità venti volte superiore a quella dell'ossigeno, che a sua volta diffonde ad una velocità doppia rispetto all'azoto.

La *differenza di pressione* attraverso la membrana respiratoria corrisponde alla differenza di pressione parziale del gas negli alveoli e quella del gas nel sangue. La pressione parziale alveolare è l'espressione del numero complessivo delle molecole di un dato gas che vanno a colpire l'unità di superficie della membrana alveolare nell'unità di tempo, e la pressione parziale dello stesso gas nel sangue è l'espressione del numero totale di molecole che colpiscono la stessa area di membrana dal lato opposto. La differenza tra le due pressioni è la misura della tendenza netta del gas ad attraversare la membrana. Quindi quando la pressione di un gas è maggiore negli alveoli rispetto al sangue (come per l'ossigeno) si verifica una diffusione netta dagli alveoli al sangue; quando invece la pressione del gas è maggiore nel sangue rispetto agli alveoli (come per l'anidride carbonica) si ha una diffusione netta fra il sangue e gli alveoli. (John & Hall, 2012)

L'aria per arrivare a livello alveolare fluisce all'interno di una serie di condotti tubulari che mentre penetrano più in profondità nel polmone diventano sempre più corti, numerosi e stretti, questi nel loro insieme costituiscono le vie aeree.

Da un punto di vista funzionale le vie aeree possono essere suddivise in:

- sistema di conduzione: che inizia dalla trachea e termina con i bronchioli terminali, l'aria inspirata si muove in un condotto il cui diametro diminuisce progressivamente mentre aumenta enormemente l'area della superficie trasversa. A causa dello spessore dell'epitelio respiratorio e della ridotta vascolarizzazione, nella zona di conduzione non si ha alcuno scambio di gas. La zona di conduzione e le vie aeree superiori costituiscono il cosiddetto "spazio morto" anatomico, che non partecipa alla respirazione, ma semplicemente costituisce la via di passaggio dell'aria che entra ed esce dalla zona respiratoria. I due bronchi principali derivano dalla divisione della trachea ognuno dei quali si immette dopo un breve tratto (bronco extra polmonare) nell'ilo del rispettivo polmone. All'interno di ciascun polmone il bronco principale va incontro ad ulteriori suddivisioni che, nel loro complesso, vanno a formare l'albero bronchiale, formato progressivamente da un numero di bronchi maggiore ma di diametro minore. Nell'albero bronchiale, il bronco principale si suddivide in un numero limitato di bronchi lobari, collocati nella parte dorsale del polmone in numero uguale alle lobature di ciascun polmone. I bronchi lobari si suddividono poi ulteriormente in bronchi segmentali, i quali servono zone piuttosto indipendenti nell'ambito dei diversi lobi polmonari. A loro volta questi si suddividono in bronchi sub segmentali o interlobulari, tributari di aree più limitate. Questi bronchi si dividono numerose volte dando rami sempre più piccoli fino al diametro di 0,5-1mm di diametro. A questo livello l'albero ha dato origine a una miriade di bronchioli o bronchi lobulari che fanno parte del parenchima polmonare. La zona di conduzione termina a livello di bronchioli terminali, diciassettesima generazione di bronchi. Strutturalmente tale sistema è rivestito da un epitelio che cambia composizione mano a mano che i condotti diminuiscono di diametro. Nei bronchi, l'epitelio è costituito da: cellule caliciformi e ghiandole mucose che secernono un fluido mucoso che si distribuisce lungo tutto il condotto e ha il compito principale di intrappolare le particelle estranee e i microrganismi patogeni contenuti nell'aria ispirata; cellule ciliate (o vibratili) che con il rapido movimento vibratile delle loro ciglia hanno sospingono il muco contenente le particelle estranee verso la laringe e quindi verso la faringe, dove è deglutito. Oltre all'azione di filtrazione, le vie aeree superiori e i bronchi svolgono due altre funzioni importanti che modificano significativamente l'aria che raggiunge gli alveoli: riscaldano l'aria inspirata e la umidificano aggiungendo vapor acqueo e abbassando conseguentemente la quantità di O₂. I bronchioli sono le prime vie aeree che non contengono più cartilagine ma le loro pareti possiedono

solo muscolatura liscia che può contrarsi o rilassarsi alterando il diametro delle vie aeree e l'epitelio respiratorio è strutturalmente diverso. Le dimensioni delle cellule ciliate, il numero di cellule caliciformi e lo strato di muco è assai ridotto a causa delle ridotte dimensioni del condotto

- Sistema di scambio: inizia a partire dai bronchioli terminali (diciassettesima divisione delle generazioni bronchiali) I bronchioli si ramificano ulteriormente, fino a 23 volte. Da ogni bronchiolo terminale derivano due bronchioli respiratori, i quali distalmente danno origine a più condottini alveolari da cui infine derivano i vari sacchi alveolari o infundiboli (ampie dilatazioni, che terminano a fondo cieco. Sulle pareti dei bronchioli respiratori e ancora di più su quelle dei condottini alveolari si trovano numerose estroflessioni, gli alveoli polmonari, che tappezzano completamente i sacchi alveolari. L'insieme delle divisioni dei bronchioli terminali (bronchioli respiratori, condottini alveolari e infundiboli) costituisce un "acino polmonare". L'enorme numero di alveoli spiega per quale ragione è indispensabile un sistema bronchiale così ramificato in grado di distribuire l'aria in modo uniforme in un simile labirinto. Gli alveoli, distribuiti a grappolo d'uva attorno a un bronchiolo terminale, sono completamente avvolti da un fittissimo intreccio di microscopici capillari. Poiché lo spessore delle pareti alveolari e dei capillari non è mai superiore a quello di una cellula, l'aria viene a trovarsi vicinissima al sangue circolante. (*Barone, 2012*)

Questi due sistemi sono strettamente connessi fra di loro, il sistema di conduzione fornisce aria al sistema respiratorio dove avverrà effettivamente lo scambio di gas per mezzo della diffusione semplice. Affinché però avvenga il passaggio di aria a partire dall'ambiente fino ad arrivare agli alveoli è necessaria una differenza netta di pressione, la ventilazione pertanto può avvenire solo se negli alveoli esiste una pressione diversa da quella atmosferica.

La pressione atmosferica è la pressione dell'aria esterna. A livello del mare la pressione è di circa 760 mmHg. La pressione alveolare è la pressione dell'aria all'interno degli alveoli e a riposo è uguale alla pressione atmosferica. Tale pressione varia a seconda delle fasi della respirazione. Durante la fase inspiratoria il volume del torace aumenta in seguito alla contrazione principalmente del diaframma che contraendosi si abbassa verso l'addome aumentando così il volume longitudinale della cavità toracica, contemporaneamente i muscoli intercostali contraendosi spostano le coste aumentando le dimensioni della gabbia toracica trasversalmente. Come conseguenza si ha una diminuzione della pressione a livello alveolare di circa 1mmHg al di sotto della pressione atmosferica e l'aria fluisce all'interno delle vie aeree. Tale aria fluisce fino a livello dei bronchioli terminali come una massa, da qui in poi solo una piccola parte dell'aria inspirata passa come massa all'interno degli alveoli. Questo è legato al fatto che a tale livello la sezione trasversa del sistema delle vie aeree è molto ampia mentre la velocità del flusso aereo è bassa. A questo livello pertanto le molecole di gas muovono verso gli alveoli per diffusione, ovvero grazie alla energia cinetica delle molecole stesse che urtandosi tra loro e contro le

pareti delle vie aeree si muovono. È grazie a questa rapida diffusione che i gas coprono il percorso che resta per arrivare agli alveoli. A livello di questi, tutti i gas, i nuovi arrivati e quelli preesistenti, si mescolano completamente gli uni agli altri in una frazione di secondo.

Durante la fase espiratoria i muscoli si rilassano in questo modo grazie alle caratteristiche di elasticità del polmone, il volume di cavità toracica e polmone stesso diminuiscono e nel contempo la pressione alveolare aumenta, fino ad un valore massimo di 1 mmHg sopra la pressione atmosferica, quindi il flusso d'aria si inverte uscendo così dai polmoni. (*John & Hall, 2012*)

Affinché i gas fluiscano dallo spazio alveolare al sangue è necessario che gli alveoli siano in stretta correlazione con i vasi sanguigni.

Il polmone è uno degli organi più riccamente vascolarizzati, i suoi vasi vengono suddivisi in due categorie: quelli dell'ematosi e quelli nutritizi.

I vasi dell'ematosi, sono più grossi e più importanti e vengono definiti "funzionali" e appartengono alla piccola circolazione, sono le arterie e le vene polmonari.

I vasi nutritizi invece, derivano dalla grande circolazione e sono rappresentati dalle vene e dalle arterie bronchiali; tuttavia contraggono numerose anastomosi con i rami della piccola circolazione.

Le arterie polmonari provengono dalla biforcazione terminale del tronco polmonare che porta loro il sangue venoso spintovi dal ventricolo destro. Ciascuna arteria si trova fin dall'origine sulla faccia ventrale del bronco e si suddivide successivamente in arterie lobari, da cui derivano le segmentarie. I rami arteriosi rimangono satelliti dei bronchi fino alla rete capillare dell'ematosi. I capillari, a questo livello, formano infatti una rete densissima attorno alla parete alveolare, con un diametro così piccolo (all'incirca 10 micron) e una lunghezza così corta, da formare una lamina sottilissima di sangue che fluisce in modo continuo. Questa è una configurazione ideale per lo scambio dei gas.

L'estrema sottigliezza della barriera alveolo capillare indica però il fatto che può essere facilmente danneggiata. Incrementando ad elevati livelli la pressione capillare o insufflando con elevati volumi un cambiamento ultrastrutturale con fuoriuscita di plasma e globuli rossi nello spazio alveolare.

Le arterie bronchiali derivano dall'aorta, direttamente o indirettamente mediante l'arteria bronco esofagea. Ciascuna di esse rimane strettamente legata al decorso bronco principale seguendolo nelle proprie suddivisioni e ne rimane sempre strettamente satellite. Fornisce sangue alla parete dei bronchi e al connettivo dei polmoni e manda dei rami ad alimentare la rete pleurale. I rami peribronchiali terminali formano una fitta rete di capillari attorno ai bronchioli terminali, dove si instaurano anastomosi con i rami dell'arteria polmonare.

Le vene polmonari portano sangue ossigenato al ventricolo sinistro. La rete dell'ematosi è drenata dalle vene perilobulari che si portano nei setti interlobulari e si uniscono a quelle dei lobuli vicini. Tali vene non sono satelliti né dei bronchi né delle arterie e mantengono la loro indipendenza fino a livello dei segmenti dove danno origine alle vene intersegmentarie. Le vene lobari sono invece associate a bronchi e arterie. Le vene lobari confluiscono poi all'ilo del polmone.

Le vene bronchiali formano due reti, una superficiale ed una profonda, quella profonda drena le pareti dei bronchi e i suoi rami efferenti (vene broncopolmonari) sboccano nelle grosse vene polmonari; la rete superficiale è poco estesa, decorre sotto la pleura, comunica con la rete delle vene polmonari e drenata dalle vene pleuropolmonari che fanno capo alla terminazione della vena azigos. (Barone, 2012)

1.2 Ventilazione

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 *volume tidalico (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 le 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)

La misurazione della CFR può essere fatta tramite due metodi: il metodo dell'equilibratura dell'elio ed il pletismografo corporeo.

Metodo dell'equilibratura con l'elio:

Questa tecnica è un sistema a circuito chiuso dove uno spirometro è riempito con una miscela di elio e ossigeno. La quantità di elio nello spirometro è nota all'inizio della prova. Al paziente viene chiesto di respirare la miscela di partenza subito dopo aver effettuato un respiro normale (CFR). L'elio diffonde nei polmoni del paziente, e si deposita in una nuova concentrazione. Poiché non vi è alcuna perdita di sostanze nel sistema (l'elio è considerato insolubile nel sangue), la quantità di elio rimane costante durante la prova, e la CFR viene calcolato utilizzando la seguente equazione:

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

$$C1 \times V1 = C2 \times (V1 + CFR)$$

$$CFR = [(C1 / C2) - 1] \times V1$$

Dove: $V2$ = volume di gas totale; $V1$ = volume di gas in spirometro; $C1$ = concentrazione elio iniziale; $C2$ = concentrazione elio finale.

In pazienti con malattie polmonari ostruttive le misurazioni della tecnica di diluizione di elio non sono affidabili a causa di equilibratura incompleta dell'elio in tutte le aree dei polmoni. In questi casi è più corretto utilizzare un pletismografo.

Metodo del pletismografo:

L'apparecchio ha la forma di una grande cabina a tenuta stagna nella quale il soggetto respira collegato la bocca ad un misuratore di flusso dell'aria.

Il pletismografo mette in relazione le variazioni di pressione nella cabina con le modificazioni del volume dell'aria presente nei polmoni sfruttando la legge di Boyle, la quale afferma che a temperatura costante pressione e volume di un gas sono inversamente proporzionali, ovvero:

$$PV = k$$

dove: P = la pressione del gas; V = il volume del gas; k = una costante di proporzionalità.

Al termine di una espirazione a volume corrente un otturatore chiude il boccaglio, al paziente si fanno compiere respiri brevi e frequenti. Quando questo tenta di inspirare espande il gas contenuto nei polmoni, produce un aumento del volume polmonare e un incremento della pressione nella cabina, il contrario quando tenta di espirare.

La variazione di pressione si misura alla bocca, mentre la variazione di volume viene dedotta dalla variazione di pressione nella cabina. Conoscendo la pressione iniziale P, il suo incremento ΔP e la variazione di volume ΔV è possibile calcolare il volume iniziale V, mediante la legge di Boyle, essendo:

$$PV = P'V' \text{ in cui: } \Delta P = P - P'$$

$$\Delta V = V' - V \text{ se } P > P' \text{ e } V < V'$$

$$\text{Se invece } P < P' \text{ e } V > V', \text{ abbiamo: } \Delta P = P' - P$$

$$\Delta V = V - V'$$

Della ventilazione distinguiamo anche: la ventilazione polmonare o volume minuto (VE) e la ventilazione alveolare (VA).

Il *volume minuto* (VE) è il prodotto della frequenza respiratoria (Fr = atti respiratori al minuto) per il volume tidalico

$$VE = f \times VT$$

Questo volume è facilmente determinabile usando una valvola che separa i gas ispirati da quelli espirati e valutando poi il volume totale dei gas espirati.

La *ventilazione alveolare* (VA) è il volume d'aria che entra ogni minuto nelle zone di scambio del polmone ed è circa due terzi del VE. Questa volume è più difficile da determinare. Può essere l'espressione di volume minuto meno lo spazio morto partendo dal presupposto che:

$$VT = VD + VA \text{ (dove VD è lo spazio fisiologico)}$$

$$VT \times Fr = (VD \times Fr) + (VA \times Fr)$$

$$VE = VD + VA$$

$$VA = VE - VD$$

Tale metodo non è molto accurato perché non è facile misurare lo spazio morto anatomico il quale può avere piccole variazioni in base a variazioni di volume tidalico o frequenza respiratoria o entrambi i parametri. Da ciò deriva che anche la ventilazione alveolare avrà dei cambiamenti.

Un metodo più accurato, in soggetti normali, è la determinazione della concentrazione di CO₂ nei gas espirati. In questo caso non essendoci scambi gassosi a livello dello spazio morto anatomico, la CO₂ ritrovata nei gas espirati deriva unicamente dai gas alveolari:

$$V_{CO_2} = VA \times (\%CO_2 / 100)$$

$$VA = (V_{CO_2} \times 100) / (\%CO_2)$$

Dove: V_{CO₂} è la CO₂ esalata per unità di tempo e la (%CO₂/100) viene spesso detta frazione di CO₂ ed indicata con F_{CO₂}.

Dato che la ventilazione alveolare può essere ottenuta dalla divisione dell'output di CO₂ con la frazione di concentrazione alveolare di tale gas e considerando che la pressione di CO₂ (denominata PCO₂) è proporzionale alla concentrazione frazionale di tale gas negli alveoli:

$$PCO_2 = F_{CO_2} \times K \text{ (dove } k \text{ è una costante) deriva che :}$$

$$VA = (V_{CO_2} / PCO_2) \times K$$

Siccome in soggetti normali la PCO₂ degli alveoli a quella del sangue arterioso sono virtualmente identici, la PCO₂ arteriosa può essere usata per determinare la ventilazione alveolare.

Lo spazio morto a sua volta può essere distinto:

- spazio morto anatomico (detto VD anat): il volume d'aria che rimane a livello della zona di conduzione e che non partecipa allo scambio di gas col sangue capillare (circa 2 ml/kg nell'uomo). Questo è incrementato durante inspirazioni profonde in quanto la trazione esercitata sui bronchi e sul parenchima polmonare (dall'espansione della gabbia toracica) fa aumentare il diametro delle vie di conduzione. Inoltre tale spazio dipende anche da taglia e da postura del soggetto. Può essere misurato con il metodo di Fowler: il soggetto viene fatto respirare attraverso una valve box che divide gas inspirati ed espirati e un analizzatore rapido di N₂ (azoto) preleva ed analizza in modo continuo dei campioni di gas in prossimità della bocca. Dopo una singola inspirazione di O₂ al 100%, il paziente espira e si misura la concentrazione di azoto nell'aria espirata. Il primo volume di aria espirata non contiene azoto, ma solo O₂, perché proviene dallo spazio morto. La concentrazione di azoto comincia ad aumentare quando iniziano a svuotarsi gli alveoli, e diventa costante quando l'aria proviene tutta dagli alveoli. Il volume contenente 0% di azoto più metà del volume in cui aumenta l'azoto, equivale al volume dello spazio morto.
- spazio morto fisiologico (VD): volume d'aria inspirata che, pur avendo raggiunto le vie aeree periferiche, non partecipa allo scambio dei gas perché si trova in alveoli ben areati ma poco perfusi o viceversa. È determinato dallo spazio morto anatomico sommato a quello alveolare:

$$VD = VD \text{ anat} + VD \text{ alv}$$

Può essere determinato con il metodo di Bhor, dove il presupposto è che tutta la CO₂ espirata derivi dai gas alveolari e non dallo spazio morto anatomico quindi possiamo dire che:

$$VT \times FE = VA \times FA$$

$$\text{Ora } VT = VA + VD$$

$$\text{Siccome } VA = VT - VD$$

$$\text{Sostituendo } VT \times FE = (VT - VD) \times FA$$

$$\text{Quindi } (VD / VT) = (FA - FE) / FA$$

Siccome la pressione parziale dei gas è direttamente proporzionale alla loro concentrazione

$$(VD / VT) = (PACO_2 - PECO_2) / PACO_2 \text{ (equazione di Bohr)}$$

Dove A ed E si riferiscono alla pressione alveolare e al mix espirato. Quindi la quota normale di spazio morto fisiologico sul volume tidalico oscilla tra 0,2 e 0,35 durante le pause respiratorie. In soggetti normali la PCO₂ alveolare e nel sangue arterioso sono virtualmente identici così l'equazione è spesso scritta come:

$$(VD / VT) = (PACO_2 - PECO_2) / PACO_2$$

Poiché il metodo di Fowler misura il volume valutando rapida diluizione che si ha dei gas ispirati con quelli già presenti negli alveoli. Tale volume è determinato dalla capacità di rapida espansione delle vie aeree e dalla morfologia del polmone stesso ed è per questo chiamato spazio morto anatomico. Il metodo di Bohr misurando il volume di polmone che non elimina CO₂ e valuta lo spazio polmonare non funzionale ed è pertanto chiamato spazio morto fisiologico. In soggetti normali questi due volumi sono approssimativamente uguali. (*West, 2005*)

Un altro fattore da considerare parlando è che il polmone non è ugualmente areato.

In corso di ventilazione spontanea in stazione, le regioni dipendenti del polmone sono meglio ventilate di quelle non dipendenti. Esiste pertanto un gradiente gravitazionale ventilatorio che è decrescente in stazione bipodale (zone dorsali = meno ventilate), ma è crescente in stazione quadrupedale (zone dorsali = più ventilate).

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 distensibile e meno elastica. Nei soggetti in stazione, pertanto, l'aria entra più facilmente nelle regioni più distensibili, 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). (*Bufalari & Lachin, 2012*)

1.3 Diffusione

I fattori che influenzano la diffusione di un certo volume gas nell'unità di tempo attraverso la membrana alveolo-capillare sono: le proprietà fisico chimiche del gas, le caratteristiche del polmone, il gradiente di pressione parziale del gas ai due lati della membrana

I fattori invece che incidono sulla *velocità di diffusione* possono essere espressi mediante la legge di Fick:

$$V_{\text{gas}} = (A / T) \times D \times (P_1 - P_2)$$

$$D = S_{\text{ol}} / \sqrt{MW}$$

Quindi la V_{gas} è direttamente proporzionale a: A = l'area della membrana, D = costante di diffusione dei gas, $(P_1 - P_2)$ o ΔP la differenza di pressione parziale del gas ai due lati della membrana, ed inversamente proporzionale a T il suo spessore.

D a sua volta è direttamente proporzionale alla solubilità dei gas ed inversamente proporzionale alla radice quadrata del loro peso molecolare.

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 N_2O , 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' O_2 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 PO_2 a livello alveolare è di circa 100 mm Hg mentre normalmente quello all'inizio dei capillari polmonari è di circa 40 mm Hg e la differenza di PO_2 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: 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 PO_2 venosa è bassa (aumentato consumo di O_2 a livello muscolare) mentre la PO_2 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 PO_2 a livello alveolare, ad esempio ad alta quota, fino a valori di PO_2 di 50 mmHg, sebbene la PO_2 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' O_2 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 . Un altro parametro da valutare è la *capacità di diffusione* di un gas a livello polmonare.

Per fare ciò clinicamente si usa un gas inerte come l'ossido di carbonio (CO) che non è implicato nei normali processi respiratori. All'animale si fa inspirare un volume noto di gas inerte e successivamente si valuta la sua velocità di diffusione come:

Per ottenere tale capacità, si può riscrivere l'equazione di Fick come:

$$V_{\text{gas}} = DL / (P_1 - P_2)$$

Dove DL è la capacità di diffusione e tiene già conto delle caratteristiche e delle proprietà della membrana respiratoria per un dato gas. Pertanto la capacità di diffusione per la CO può essere scritta come:

$$DL = V_{\text{CO}} / P_{\text{CO}}$$

Quindi la *capacità di diffusione* di un gas a livello polmonare ed è definita come: il volume espresso in ml che diffonde nell'unità di tempo, attraverso la membrana alveolo capillare ad una determinata pressione che si crea ai due lati. Questo parametro ci permette di valutare l'integrità della membrana alveolare.

Un altro fattore di cui dobbiamo tenere conto è la *resistenza alla diffusione*. Questa resistenza è fornita dalla membrana, dal capillare, dalla saturabilità dell'emoglobina per l' O_2 o la CO_2 .

Pertanto noi possiamo sommare le due resistenze della membrana e dei componenti ematici, ottenendo così una resistenza generale.

Tenendo presente che:

- a. l'inverso di DL ($1/DL$) rappresenta la resistenza elettrica;
- b. la resistenza della barriera alveolo capillare può essere vista come $1/D_m$ dove m indica la membrana;
- c. la quota di reazione di O_2 con l'emoglobina può essere descritta con Θ (indica la quota espressa in ml per minuto di O_2 che si combina con un ml di sangue per pressione parziale di O_2 in mm Hg). Questo corrisponde alla capacità di diffusione e quando viene moltiplicato per il volume del sangue capillare (V_c), da l'effettiva capacità di diffusione della quota di ossigeno con l'emoglobina, mentre il suo inverso sarà la resistenza a tale reazione.

Aggiungendo alla resistenza della membrana, la resistenza data dal sangue, si ottiene la resistenza totale con l'equazione:

$$(1/ DL) = (1/Dm) + [1 / (\Theta \times Vc)$$

In pratica la resistenza offerta alla diffusione dalla membrana respiratoria e dai componenti ematici sono approssimativamente uguali e di conseguenza una riduzione del volume di sangue capillare riduce la capacità di diffusione del polmone.

Per Co è ridotta se il soggetto respira un'alta percentuale di ossigeno perché questo compete con la CO per l'emoglobina. (*West, 2005*)

1.4 Flusso ematico

Il circolo polmonare è un sistema ad alta portata (circa 6 litri al minuto) e a bassa resistenza (SAP = 25 mmHg, MAP = 15 mmHg, DAP = 8 mmHg). Poiché le arteriole non forniscono un'elevata resistenza, il flusso capillare, a differenza di quello sistemico, non è costante ma pulsatile, cioè è dipendente dai movimenti respiratori e sfingici. Inoltre dobbiamo considerare che siamo di fronte a diverse localizzazioni dei capillari che pertanto il loro diametro varia in base alle diverse pressioni a cui sono sottoposti: il diametro dei capillari che corrono all'interno della parete dell'alveolo è determinato dal rapporto fra la pressione endoalveolare e la pressione del sangue; il calibro dei vasi extra alveolari è invece determinato dai volumi polmonari; i vasi di grosso calibro, essendo situati a livello extrapolmonare, sono sottoposti solo alla pressione intrapleurica.

Agli aumenti di pressione (per esempio durante l'esercizio): il circolo polmonare può aumentare di 3-5 volte e si adegua diminuendo ulteriormente la resistenza vascolare, ricorrendo sia al cosiddetto "reclutamento" (apertura di capillari e vasi in precedenza chiusi) sia alla cosiddetta "distensione" (aumento di calibro del vaso).

Agli aumenti di volume del polmone: il calibro dei vasi extra alveolari è determinato da un bilancio tra diverse forze. Questi sono tenuti aperti dai polmoni espansi, di conseguenza avranno una bassa resistenza ad elevati volumi polmonari. Presentando inoltre fibre muscolari ed elastiche che resistono alla distensione e tendono a ridurre il calibro dei vasi, a bassi volumi polmonari li fanno diventare stretti aumentando la resistenza. Per i capillari alveolari il discorso cambia infatti questi ad alti volumi polmonari vengono schiacciati e pertanto cresce la loro resistenza, a bassi volumi polmonari diminuisce.

La perfusione polmonare non è omogenea in quanto il peso del sangue nella perfusione, così come il peso del tessuto polmonare nella ventilazione, rende l'irrorazione ematica più elevata nelle regioni dipendenti.

Il gradiente gravitazionale che si crea permette la suddivisione del polmone nelle tre zone di West (poi modificate in quattro):

- la zona 1 o del collasso, dove la pressione alveolare impedisce la perfusione dei capillari ($PA > Pa > Pv$);

- la zona 2 o della cascata, dove il “fiume” della pressione arteriosa prevale sulla “diga” di quella alveolare dando inizio a un flusso ematico intermittente ($P_a > P_A > P_v$);
- la zona 3 o della distensione, dove le pressioni ematiche superano sempre quella alveolare dando luogo a un flusso ematico continuo ($P_a > P_v > P_A$);
- la zona 4 o della pressione interstiziale, dove si hanno imbibizione dello spazio interstiziale e una riduzione del volume polmonare ($P_a > P_i > P_A > P_v$).

Ogni zona può trasformarsi in quella contigua: per esempio, la zona 2 in zona 3 mediante il reclutamento e la distensibilità. Comunque, in stazione nel soggetto conscio si ha prevalenza delle zone 2 e 3.

La perfusione a livello polmonare può essere modificata mediante la vasocostrizione da stimolazione simpatica, ma anche attraverso un meccanismo di autoregolazione denominato come vasocostrizione ipossica: è una risposta di vasocostrizione locale all'ipossia polmonare, che depista il flusso dagli alveoli ipoventilati verso quelli ossigenati normalmente. (*Bufalari, Lachin, 2012*)

Un altro fattore da considerare è la microcircolazione linfatica che drena il fluido interstiziale dalle arteriole, dai capillari e dalle venule alla stessa velocità con cui esso filtra attraverso le giunzioni strette tra le cellule epiteliali capillari con interposto tessuto interstiziale e le giunzioni più lasse endoteliali prive di tessuto interstiziale.

La filtrazione è regolata dalla legge di Starling:

$$Q_f = k [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$$

dove la quantità di filtrato al minuto equivale alla differenza tra pressione idrostatica totale

[capillare (P_c) meno quella interstiziale (P_i)] e quella colloidale osmotica totale [capillare (π_c) meno

quella interstiziale (π_i)] relativamente alla densità del fluido (κ = coefficiente di filtrazione) e

all'organo (σ = coefficiente d'organo).

Tale meccanismo riveste vitale importanza nella prevenzione della formazione dell'edema polmonare che andrebbe ad influire negativamente sulla diffusione dei gas

1.5 Relazione ventilazione/perfusione

I meccanismi fisiologici principali che possono causare una riduzione dell'ossigenazione ematica sono:

1) 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.

2) L'ipoventilazione alveolare: determina una rapida caduta della PO_2 ed un aumento della PCO_2 . Questo concetto è riassunto nell'equazione

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

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). Anche questo è ben descritto in una delle più importanti equazioni della fisiologia, l'equazione dei gas alveolari:

$$PAO_2 = (P_{atm} - P_{H_2O}) \times FIO_2 - PACO_2/QR$$

Il primo termine dell'equazione calcola la pressione di O_2 nelle vie aeree. La pressione totale dei gas vie aeree è pari alla pressione atmosferica (P_{atm}) meno la pressione di vapore saturo dell'acqua (P_{H_2O} , cioè la pressione del vapore acqueo nelle vie aeree umidificate).

La pressione dell'ossigeno nelle vie aeree è uguale a $(P_{atm} - P_{H_2O})$ moltiplicato per la frazione inspiratoria di O_2 (FIO_2), che quando respiriamo aria è 0,21. La PAO_2 assume pertanto il valore: $(760 - 47) \times 0,21 = 149,7$ mmHg.

Il secondo termine dell'equazione mette in relazione $PACO_2$ ovvero la pressione di CO_2 a livello alveolare (che risulta assimilabile a quella dei capillari venosi e pertanto 40 mm di Hg), diviso il QR (rapporto tra la produzione di CO_2 e il consumo di O_2 fisiologicamente assume valore 0,8).

L'equazione dei gas alveolari ci dice, in altre parole, che la PAO_2 dipende dall'ossigeno che arriva negli alveoli $[(P_{atm} - P_{H_2O}) \times FIO_2]$ meno la CO_2 che negli alveoli c'è già (PCO_2/QR).

Pertanto in una situazione di QR normale una riduzione di PAO_2 porterà ad una riduzione di ossigeno alveolare e di conseguenza ematico, a meno che non sia aumentato il valore della frazione di ossigeno inspirata.

3) 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 mm Hg. Tale quota può essere anche calcolata secondo la formula:

$$(Q_s/Q_t) = (C_{iO_2} - C_{aO_2}) / (C_{iO_2} - C_{vO_2})$$

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.

4) Alterazione ventilazione/perfusione: affinché lo scambio di gas sia ottimale il rapporto tra ventilazione e perfusione dovrebbe essere 1:1, in realtà ciò non è così, neanche nei polmoni sani e si attesta attorno a valori di 0,8. Il rapporto V/Q non assume valori uniformi in tutti i distretti del polmone ma gli apici polmonari presentano V/Q alti, mentre le basi del polmone hanno V/Q bassi. Questa disomogeneità è dovuta al fatto che sebbene sia la ventilazione che la perfusione migliorino man mano che si scende dagli apici alle basi, la perfusione aumenta in modo più significativo. Per quanto riguarda la ventilazione la forza di gravità fa sì che il peso del polmone renda la pressione intrapleurica a livello delle basi più alta (meno negativa). Questo causa a sua volta una riduzione del volume degli alveoli a livello della base polmonare. Tuttavia a volumi di riposo più bassi il parenchima polmonare è più facilmente espandibile e quindi in grado di scambiare maggiori volumi gassosi. Al contrario a livello degli apici, sebbene la pressione parziale di O_2 sia maggiore rispetto alle basi la ventilazione è meno efficiente poiché vengono mossi volumi minori a causa della ridotta distensibilità.

- *V/Q alti*: il distretto polmonare interessato è adeguatamente ventilato, ma ipoperfuso o normalmente perfuso, ma iperventilato. A livello globale l'ipossiemia può svilupparsi poiché una quantità insufficiente di sangue si rifornisce di ossigeno da distribuire ai tessuti. Nel caso estremo in cui l'alveolo sia ventilato, ma non ci sia afflusso di sangue con gli atti respiratori i gas alveolari che avranno delle pressioni parziali che si equilibreranno a quelle dell'aria inspirata (PO_2 150 mm Hg, $PCO_2 = 0$ mm Hg)
- *V/Q bassi*: il distretto polmonare interessato è normalmente perfuso, ma ipoventilato o normalmente ventilato e sovraperfuso. La condizione estrema nella quale $V/Q=0$ è definita *shunt* e corrisponde alla presenza di una completa ostruzione di un alveolo o di una via aerea serviti da un determinato distretto vascolare. In questo caso i gas alveolari continuano a mettersi in equilibrio con quelli ematici derivanti dal sangue venoso (PO_2 40mm Hg e PCO_2 46 mm Hg)

Il rapporto V/Q influisce pertanto sulla concentrazione dei gas scambiati, in particolare di O_2 e di CO_2 . Tuttavia a differenza della concentrazione di O_2 , quest'ultima è molto meno influenzata dal rapporto V/Q rispetto alla semplice ventilazione. Questo fenomeno si spiega con le differenti proprietà di diffusione alveolo-capillare e di trasporto nel sangue dei due gas. Infatti poiché la CO_2 passa molto facilmente la barriera sangue/alveolo ed è presente prevalentemente libera

(come bicarbonato o in forma solubile) nel sangue, l'entità della sua diffusione nello spazio alveolare varierà linearmente (per V non troppo basse) con la differenza di concentrazione tra alveoli e capillari, che è determinata prevalentemente dalla pressione parziale di CO_2 a livello alveolare e quindi dalla ventilazione.

In altri termini poiché la concentrazione di CO_2 nell'atmosfera è estremamente bassa un aumento della ventilazione determina un aumento del gradiente di CO_2 a livello alveolo-capillare e un conseguente aumento lineare della quantità di CO_2 eliminata. Questo meccanismo consente all'organismo di superare con una certa facilità numerose condizioni di ipercapnia.

Viceversa per quanto riguarda la concentrazione ematica di O_2 i meccanismi di compenso sono molto meno efficienti e questo deriva dal fatto che l'ossigeno è scarsamente solubile nel sangue e il raggiungimento delle elevate concentrazioni necessarie al rifornimento tissutale è dovuto alla presenza dell'emoglobina. Quest'ultima lega l'ossigeno attraverso un meccanismo cooperativo determinando così una crescita non lineare della concentrazione di O_2 in risposta alla diffusione di O_2 stesso dagli alveoli al sangue. Poiché inoltre il legame dell'emoglobina all' O_2 è saturabile, oltre una certa pressione parziale di ossigeno a livello alveolare e oltre il tempo necessario a completare la saturazione del legame (0,2 secondi), non è più possibile ottenere incrementi significativi della concentrazione di ossigeno per quel volume di sangue che sta attraversando l'alveolo.

Per incrementare (o per mantenere stabile) la concentrazione di O_2 ematica è dunque necessario un continuo apporto di sangue ed un'adeguata ventilazione alveolare a livello dell'intero sistema respiratorio.

In altri termini se si instaura una *disomogeneità del rapporto V/Q* , un aumento della ventilazione è sufficiente a compensare la concentrazione di CO_2 nel sangue, mentre per compensare la concentrazione di O_2 è necessario il ripristino di un'omogeneità dei rapporti V/Q .

1.6 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 95 mmHg e PCO_2 di 46 mmHg (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:

A) 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' O_2 a $37^\circ C$ è $\alpha_{O_2} = 0,0013$. 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.

B) **Forma legata all'emoglobina**: l'emoglobina è una proteina globulare la cui struttura quaternaria consta di quattro sub-unità. È solubile, di colore rosso ed è presente nei globuli rossi del sangue. È responsabile del trasporto dell'ossigeno molecolare da un compartimento ad alta concentrazione di O_2 ai tessuti e del suo trasporto contrario dai tessuti al polmone. Ognuno dei suoi 4 globuli proteici, detto globina, ha al suo interno una molecola diprotoporfirina che lega uno ione ferro Fe (II), nell'insieme chiamata Gruppo Eme.

Le reazioni di scambio gassoso sono rese possibili dalla presenza di ioni ferro in ogni gruppo. Questo cofattore metallico lega l'ossigeno ossidandosi da Fe^{2+} a Fe^{3+} durante il passaggio del sangue nei polmoni e lo cede, successivamente ai tessuti nella circolazione periferica, riducendosi nuovamente a Fe^{2+} . Il passaggio dell'ossigeno avviene perché i legami con l'eme sono labili e dipendono dalla pressione parziale dell'ossigeno nei diversi distretti corporei.

Quando si lega all'ossigeno l'emoglobina viene chiamata ossiemoglobina, 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 O_2 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'assorbimento dell' O_2 dipende pertanto dalla percentuale di saturazione dell'Hb che cambia per differenti PaO_2 .

Questo può essere rappresentato mediante la curva di dissociazione dell'Hb nei vari tessuti, relazione che non risulta lineare ma bensì sigmoide.

Per favorire la cattura dell' O_2 dall'aria ambiente, la saturazione cambia di poco (98-90%) di fronte a marcati cambiamenti dei valori di PO_2 (da 95 mmHg fino a 60 mmHg nel sangue arterioso), mentre tende a crollare (75-15%) man mano che si riducono i valori di PO_2 (da 40 mmHg nel sangue venoso fino a 10 mmHg nei tessuti), favorendo così la cessione di O_2 ai tessuti. (*Bufalari, Lachin 2012*)

La curva di dissociazione dell'emoglobina può essere modificata da quattro fattori che vanno ad alterare solo la sua pendenza e non la sua forma: pH, $PaCO_2$ (effetto Bohr), temperatura corporea e sistemi enzimatici (2,3 difosfoglicerato, DPG).

Se la curva si sposta a sinistra (alcalosi, ipotermia, ipocapnia, carbossiemoglobina, metaemoglobina, riduzione del 2,3 DPG eritrocitario come per trasfusioni) vi sono maggiore affinità per HbO_2 (maggiore raccolta di O_2 dall'ambiente), maggiore saturazione e quindi la cessione di O_2 ai tessuti avverrà a PaO_2 inferiori; se la curva si sposta a destra (acidosi, ipertermia, ipercapnia, aumento del 2,3 DPG eritrocitario come nell'anemia) vi sono minore affinità (minore raccolta), minore saturazione e quindi maggiore liberazione di O_2 ai tessuti.

- Temperatura: quando si ha una riduzione della temperatura corporea il metabolismo viene rallentato e di conseguenza anche il suo consumo di O₂ e la curva si sposta a sinistra. L'aumento della temperatura agisce in senso opposto: la velocità di dissociazione è maggiore e l'emoglobina cede più facilmente O₂. Questo è di grande utilità perché l'emoglobina è libera di legare la CO₂ prodotta dai tessuti e di tamponare, di conseguenza, gli ioni H⁺ che si formano.
- Anidride carbonica: questa è il prodotto finale dei tessuti e lì si lega ai composti istidinici dell'emoglobina formando i carbammino composti. L'aumento o la diminuzione della CO₂ spostano rispettivamente la curva dell'ossiemoglobina a destra o a sinistra perché come avviene per la temperatura influenza l'affinità dell'emoglobina per l'O₂. Nel contempo un aumento di CO₂ aumenta la concentrazione di H⁺, riducendo il pH e influenzando la velocità di dissociazione dell'ossiemoglobina. Nel caso in cui l'aumento di CO₂ permanga per qualche ora causando ipercapnia e acidosi conclamata, varia il metabolismo del globulo rosso, per cui diminuisce il 2,3 – DPG e in questo caso la curva si sposta a sinistra, perché viene a mancare la sua azione competitiva sul legame dell'emoglobina con l'O₂.
- pH: la diminuita affinità dell'emoglobina per l'ossigeno causata da un aumento di H⁺ e quindi una riduzione del pH è definito *effetto Bohr* che è la conseguenza del fatto che la deossiemoglobina lega più facilmente H⁺ rispetto all'emoglobina. Nei tessuti in attività essendoci molta liberazione di acidi e produzione di CO₂ si ha una facilitazione di dissociazione dell'ossiemoglobina. Questo fenomeno favorisce il rilascio di O₂ ai tessuti. Normalmente l'aumento di temperatura e di anidride carbonica e la riduzione del PH sono tre fattori strettamente associati tra loro.
- 2,3 DPG: è la base coniugata dell'acido 2,3-bisfosfoossipropanoico (bisfosfoglicerico), presente nei globuli rossi in concentrazione simile a quella dell'emoglobina. Si lega con la deossiemoglobina a livello delle catene beta e ne stabilizza la forma riducendo la sua affinità per l'ossigeno. Il 2,3 DPG reagisce poi con l'ossiemoglobina favorendo la dissociazione dell'emoglobina e facendo in modo che la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina sia leggermente spostata verso destra. Il ruolo particolarmente importante di tale fattore si vede in alcune condizioni come l'ipossia cronica che porta il globulo rosso a produrre più DPG che riducendo l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno, ne favorisce il distacco e la sua diffusione ai tessuti. (Clement, 2009)

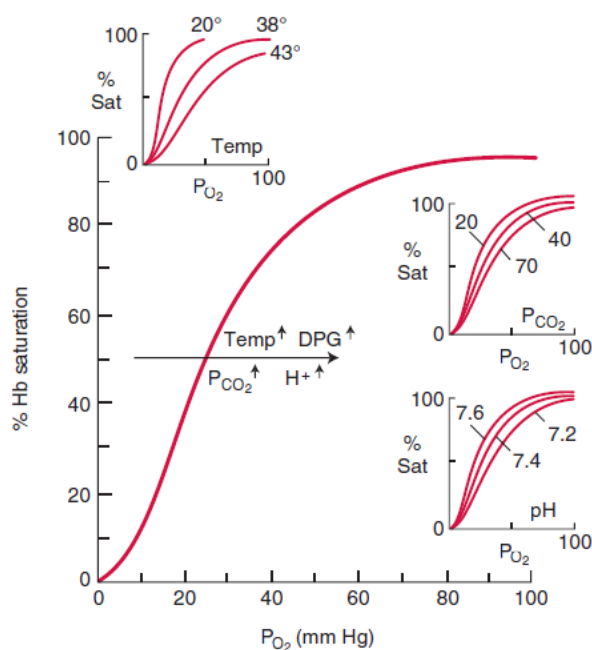


Fig 1.1 Spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina causata da aumento di H^+ , PCO_2 , temperatura e 2-3 difosfoglicerolo (da West JB, 2005).

La curva di dissociazione, oltre che alla saturazione, può fare riferimento anche al contenuto di O_2 ; in tal modo, pur presentando una completa saturazione, un contenuto di Hb ridotto, come per esempio in caso di anemia, evidenzia una ridotta quantità di O_2 trasportato. Ciò fa sì che pazienti anemici possano non presentare cianosi anche in presenza di profonda ipossia tissutale, per la mancanza di sufficiente Hb per produrre Hb ridotta.

Anidride carbonica: può essere trasportata nel sangue come:

A) Disciolta: la CO_2 disciolta nel sangue segue esattamente come l' O_2 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 CO_2 che arriva al polmone è sotto tale forma.

B) Bicarbonato: si forma nel sangue come:

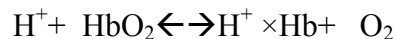


La prima reazione avviene lentamente nel plasma, ma molto rapidamente all'interno del globulo rosso grazie alla presenza dell'enzima anidrasi carbonica.

La seconda reazione ovvero la dissociazione ionica dell'acido carbonico, è veloce senza essere mediato da nessun enzima. Quando aumenta la concentrazione di ioni all'interno del globulo rosso l' HCO^3- può diffondere rapidamente al di fuori di esso, mentre la membrana cellulare risulta essere relativamente impermeabile agli H^+ .

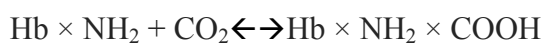
Per mantenere la neutralità elettrica della membrana degli ioni caricati negativamente devono muoversi dal plasma all'interno della cellula. Il passaggio

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 de ossiemoglobina aumenti la capacità di legame del sangue per la CO_2 è conosciuto come *effetto Haldane*.

C) 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.

Come per l'ossigeno esiste una curva di dissociazione anche per la CO_2 e dipende dalla PCO_2 ma risente anche in particolare dell'effetto Haldane.

Nel grafico di dissociazione dell'anidride carbonica abbiamo due curve: una più bassa che rappresenta la concentrazione di HCO_3^- , CO_2 e HbCO_2 con Hb completamente Ossigenata (HbO_2 100%), ed una più alta che invece rappresenta le concentrazioni di tali molecole con Hb completamente deossigenata (HbO_2).

Un aumento dell'anidride carbonica nel sangue provoca uno spostamento di ossigeno dall'emoglobina e questo favorisce il trasporto di ossigeno. Nel contempo la combinazione dell'ossigeno con l'emoglobina tende a liberare l'anidride carbonica dal sangue. Questo effetto, noto come effetto Haldane, è quantitativamente più

importante nel favorire il trasporto di anidride carbonica di quanto non lo sia l'effetto Bohr nel favorire il trasporto di ossigeno.

L'effetto Haldane è legato solo al fatto che la combinazione dell'ossigeno con l'emoglobina la rende più acida e questo fa spostare la CO₂ nel sangue con due meccanismi:

- L'emoglobina acida ha meno tendenza a combinarsi con l'anidride carbonica per formare i carbammico composti e libera così molta della CO₂ presente in tale forma.
- L'aumento dell'acidità dell'emoglobina acidifica sangue e plasma aumentando così in numero di H⁺ che si legano con HCO₃⁻ del sangue e formando acido carbonico che si dissocia e libera anidride carbonica nel sangue.

Pertanto l'effetto Haldane, a livello dei capillari dei tessuti determina una maggiore assunzione di anidride carbonica da parte del sangue, per il fatto che l'ossigeno si libera dall'emoglobina, mentre a livello polmonare determina maggiore liberazione di anidride carbonica in conseguenza del fatto che l'emoglobina si lega all'ossigeno.

Anche a livello dei tessuti lo scambio dei gas avviene per diffusione:

$$VO_2 = [D \cdot A \cdot (pO_2 \text{ capillari} - pO_2 \text{ tessuto})] / d$$

Dove A = superficie di scambio, d = distanza tra capillare e tessuto. Il numero dei capillari perfusi incide su A e d.

La distanza massima (d max) varia da organo ad organo: miocardio 13 μm, cervello 18 μm, muscolo 40 μm.

La disponibilità di O₂ per un tessuto dipende da:

- contenuto di O₂ nel sangue arterioso
- flusso ematico nel tessuto (perfusione)

La PO₂ del tessuto dipende dall'equilibrio tra:

- disponibilità di O₂
- quantità di O₂ utilizzata dai tessuti è dato da:

Coefficiente di utilizzazione (normale 25%, può divenire fino 85%)

$$CaO_2 - CvO_2 / CaO_2$$

PO₂ intracellulare media = 23 mmHg

Poiché per un normale metabolismo ossidativo è sufficiente una PO₂ di 3 mmHg, quando pO₂ > 3 mmHg, il fattore limitante per il metabolismo cellulare non è l'O₂ ma la concentrazione di ADP.

L'apporto di O₂ ad un organo viene adattato al fabbisogno di O₂ principalmente tramite variazioni della perfusione. Il contenuto di O₂ nel sangue arterioso non può essere aumentato di molto con l'iperventilazione poiché in condizioni normali la saturazione dell'Hb è già 97%. Gli squilibri fra le necessità e la disponibilità di O₂ vengono definiti ipossie e distinguiamo:

- Ipossia arteriosa (riduzione della pO_2 nel sangue arterioso): riduzione PO_2 aria alveolare (alta quota; diminuzione ventilazione); riduzione diffusione alveolare O_2 (riduzione superficie di scambio; aumentato spessore membrana respiratoria); aumento di shunt (alterazioni rapporto V/Q).
- Ipossia anemica (riduzione contenuto O_2 nel sangue): riduzione contenuto Hb; formazione metaemoglobina; avvelenamento da CO.
- Ipossia ischemica (riduzione flusso ematico): diminuzione pressione arteriosa; aumento pressione venosa.
- Ipossia istotossica (inattivazione sistemi ossidativi cellulari): avvelenamento da cianuro.

CAPITOLO 2

ALTERAZIONI DELLA VENTILAZIONE IN ANESTESIA

Nel 1964 Nunn mostrò che, durante le anestesie di routine e la ventilazione spontanea, lo scambio di gas era alterato da shunt e da un irregolare rapporto fra ventilazione e perfusione (V/Q ratio).

La conclusione dei suoi studi fu che, per il mantenimento di un'adeguata ossigenazione arteriosa, era necessario mantenere una pressione parziale di ossigeno a livello alveolare oltre i 200 mmHg ed era pertanto richiesta una concentrazione di ossigeno inspirato (FiO_2) del 35%. (Nunn, 1964) Durante l'anestesia si verificano una serie di modificazioni a carico della fisiologia respiratoria che portano ad un'alterata ventilazione polmonare.

Tali modificazioni avvengono perché in anestesia si verificano:

- la perdita dell'attività coordinata dei muscoli respiratori (presente durante il respiro spontaneo)
- la perdita del tono dei muscoli respiratori (durante ventilazione a pressione positiva) che alterano la forma ed il movimento della parete toracica.

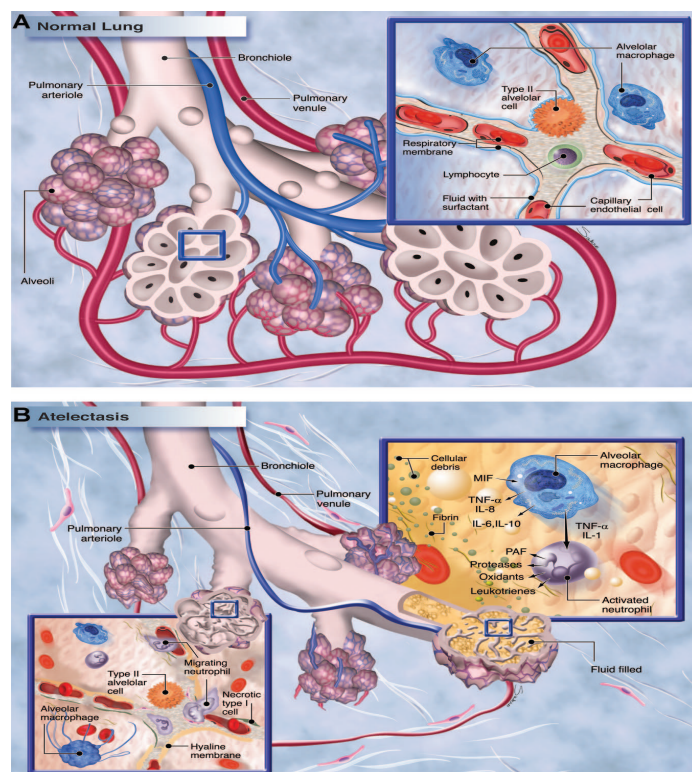


Fig 2.1: Polmoni con adeguato rapporto ventilazione – perfusione in assenza di danni a carico della membrana alveolo capillare, costituita da endotelio vascolare ed epitelio alveolare (A); Polmoni atelettasici caratterizzati da alterazione delle permeabilità della barriera alveolo capillare, edema alveolare ed attivazione della cascata infiammatoria (B)

(da Michell Duggan, M.B, Brian P, Kavanagh, M.B, 2005)

L'atelettasia polmonare può verificarsi sia durante l'anestesia che non.

Negli adulti la causa principale di atelettasia, non legata all'anestesia, è un'ostruzione bronchiale intraluminale, acuta o cronica, spesso dovuta a tappi di essudato bronchiale vischioso, tumori endobronchiali, granulomi o corpi estranei. Le cause di compressione vanno ricercate in stenosi, distorsione o inginocchiamento dei bronchi; compressioni bronchiali esterne da parte di linfonodi ingrossati, di una neoplasia o di un aneurisma; compressioni polmonari esterne da parte di liquido o gas pleurici e deficit di surfattante. Il surfattante è una complessa miscela di fosfolipidi e di lipoproteine che ricopre la superficie degli alveoli riducendo la tensione superficiale e contribuendo alla stabilità alveolare. Il danno agli pneumociti di tipo II, produttori di surfattante, lo stravasamento di proteine plasmatiche inibitorie, la presenza di mediatori dell'infiammazione e il possibile assorbimento di componenti del surfattante nella fibrina in via di polimerizzazione, possono interferire con la produzione e l'efficacia di questo.

Da un punto di vista fisiopatologico l'atelettasia può essere divisa in ostruttiva e non ostruttiva.

- Ostruttiva: si crea in seguito ad un'improvvisa ostruzione di un bronco. Il sangue circolante negli alveoli capillari riassume il gas presente negli alveoli distali, causando una condizione di non aerazione e retrazione polmonare nel giro di poche ore; in assenza di infezione, il polmone può ridursi di volume o collassare completamente.
- Non ostruttiva: questa a sua volta, può essere di vario tipo, da compressione (per grandi masse tumorali, bolle, enfisema che comprimono il tessuto normale circostante); passiva (causata dalla perdita di contatto fra la pleura viscerale e parietale ad esempio per essudati pleurici o pneumotorace); adesiva (per la mancanza o deficit del surfattante). Ciò si osserva spesso nel danno polmonare acuto (ALI), nella pneumopatia da radiazioni o nella sindrome da distress respiratorio del neonato); cicatriziale (si forma in seguito alla formazione di tessuto cicatriziale come risultato di patologie granulomatose o di polmonite necrotizzante). In ogni caso il risultato è la modificazione della tensione superficiale alveolare, la riduzione delle dimensioni degli alveoli e le modificazioni delle relazioni pressorie tra vie

aeree e pleura che possono portare a una ventilazione regionale insufficiente e aree di atelettasia. (Ray et al., 2013)

2.1 Cause di atelettasia polmonare in anestesia

L'anestesia generale effettuata senza la somministrazione supplementare di ossigeno riduce la compliance polmonare del 15% e l'ossigenazione ematica del 22%, mentre tre successive insufflazioni del polmone possono ristabilire l'ossigenazione ematica e i valori di compliance, suggerendo che l'effettuazione di respiri profondi periodici possono prevenire il progredire dell'atelettasia e dello shunt. (Bendixen et al., 1963)

Il ritrovamento al microscopio di zone a maggiore densità nelle regioni dipendenti di entrambi i polmoni si verifica già nei successivi 5 minuti dall'induzione dell'anestesia (Brimar et al., 1985), tale aumento di densità è il risultato di un incremento di aree atelettasiche. (Hedenstierna et al., 1989)

L'interesse del mondo scientifico verso la fisiopatologia della formazione dell'atelettasia ha dato corso a studi sempre più approfonditi. Attraverso studi effettuati con la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) sono state definite le aree di polmone atelettasiche quelle parti di polmone che presentano una densità di Hounsfield unit (HU) di -100 a $+100$. Tali aumenti di densità sono così elevati da non poter essere causati da un aumento di perfusione dell'area dipendente, ma sono necessariamente aree di atelettasia. (Magnusson & Sphan 2003)

Fig 2.2 Rappresentazione della superficie polmonare di soggetti anestetizzati. La visione anteroposteriore dei polmoni mostra entrambi i polmoni, destro e sinistro, con l'evidenziazione dell'ombra cardiaca mediante le frecce. La visione laterale del polmone

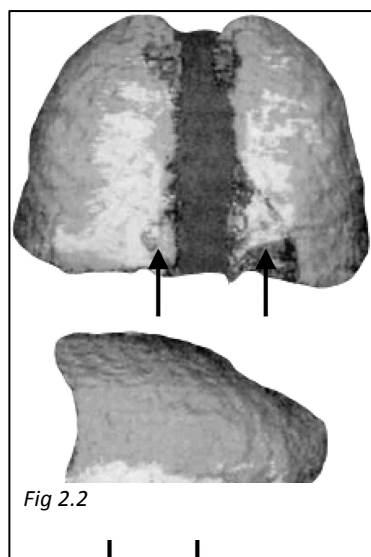


Fig 2.2

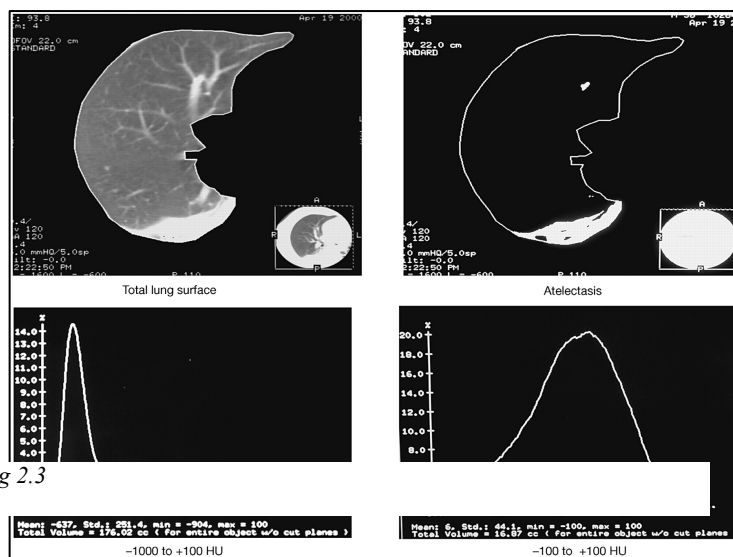


Fig 2.3

mostra la presenza di atelettasia (aree bianche indicate dalle frecce) nella porzione dipendente del polmone. (da Warner et al, 1996).

Fig 2.3 Misurazione della superficie atelettasica del polmone mediante TAC a livello del setto interventricolare e corrispondente istogramma. La totalità della superficie polmonare ha una densità compresa tra -1000 e $+100$ HU. La porzione atelettasica del polmone ha una densità compresa fra -100 e $+100$ HU. (da Benoit et al, 2002)

L'atelettasia polmonare è un fenomeno che si verifica nell'80% degli animali che sono sottoposti ad anestesia e si verifica prevalentemente nella parti dipendenti dei polmoni e nelle porzioni vicine al diaframma (*Duggan et al., 2005*) interessando il 15 – 20 % del tessuto polmonare vicino al diaframma ed circa il 10 % del tessuto polmonare totale. (*Magnusson & Sphan, 2003*)

Lo sviluppo di atelettasia si verifica sia in pazienti mantenuti con l'anestesia gassosa che endovenosa, sia in pazienti in ventilazione spontanea che in ventilazione meccanica. (*Standberg et al., 1986*) L'unico farmaco che, se usato da solo, non porta alla formazione di atelettasia è la ketamina. La ketamina è, infatti, l'unico anestetico che non riducendo il tono muscolare non modifica la CFR (Capacità Funzionale Residua). (*Tokics L. et al, 1987*).

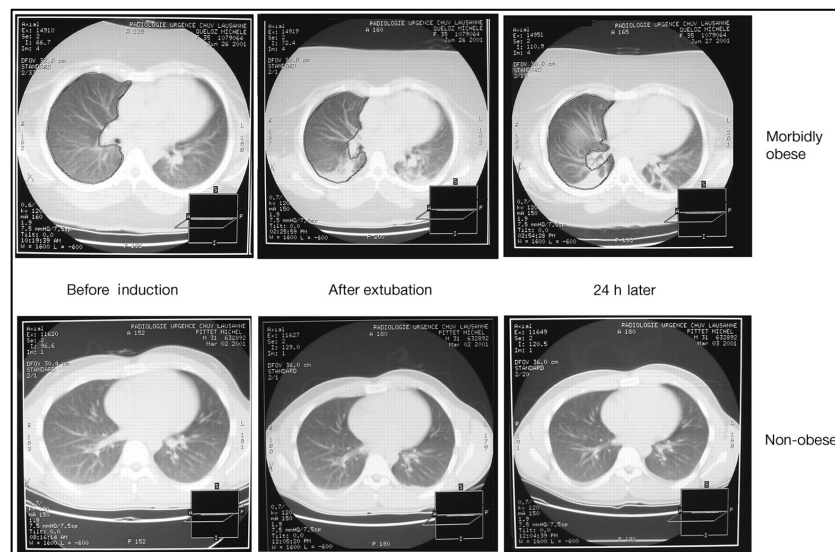


Fig 2.4 Scansioni effettuate in TAC di soggetti affetti da obesità e in soggetti non affetti da obesità prima dell'anestesia, dopo l'intubazione oro tracheale e 24h dopo l'estubazione. Le scansioni riportate sono state prese a livello del setto interventricolare (da Eichenberger et al).

Lo sviluppo di atelettasia comporta riduzione della compliance polmonare, diminuzione dell'ossigenazione ematica, aumento delle resistenze vascolari, sviluppo di un danno polmonare; effetti che persistono nel periodo post operatorio con un impatto più o meno importante sui pazienti ricoverati. (*Duggan et al., 2005*)

Le cause che possono portare o contribuire allo sviluppo di atelettasia durante l'anestesia generale sono principalmente tre: la compressione polmonare, il riassorbimento di aria alveolare e le alterazioni del surfattante.

- **Atelettasia da compressione:**

La rapida formazione dell'atelettasia dopo l'induzione dell'anestesia e la sua altrettanto rapida ricomparsa una volta cessata l'impostazione nella ventilazione controllata del paziente, della PEEP (pressione positiva a fine

espirazione), suggerisce che la sua eziogenesi sia dovuta alla compressione sul tessuto polmonare piuttosto che dal riassorbimento di gas dopo la chiusura delle vie aeree.

Questa ipotesi è supportata anche dall'evidenza che durante l'elettrostimolazione del nervo frenico e nelle anestesi dove è utilizzata solo la ketamina l'atelettasia risulta assente. Questi risultati indicano chiaramente che la perdita del tono muscolare è una delle cause determinanti nella formazione dell'atelettasia. (*Magnusson & Sphan, 2003*)

L'atelettasia da compressione si verifica quando la pressione trans murale, che normalmente mantiene distesi gli alveoli, è ridotta a livelli tali da permettere il collasso degli stessi. Questa compressione è dovuta a diversi fattori fra cui la modificazione della geometria del torace; l'alterazione dei movimenti diaframmatici; lo spostamento del sangue dal comparto toracico al comparto addominale. (*Duggan et al., 2005*)

Nello specifico il diaframma separa due zone a pressione differente (torace ed addome), ciascuna delle quali è caratterizzata da un gradiente pressorio verticale che si riflette anche con un gradiente pressorio verticale a livello pleurico. (*Hedestierna., 2004*) Dopo la fase di induzione dell'anestesia, con il miorilassamento, il diaframma, spostandosi cranialmente, fa sì che la pressione addominale si trasmetta alla cavità toracica, facendo aumentare soprattutto le pressioni pleuriche nelle zone dipendenti del polmone.

Ciò provoca una compressione in senso longitudinale del parenchima polmonare.

La compressione trasversale è dovuta al miorilassamento dei muscoli intercostali che portano ad una riduzione della sezione trasversale del torace, valutazione effettuata mediante l'utilizzo della TAC. (*Krayer et al., 1987*)

Il diaframma non solo modifica il suo posizionamento, ma anche il suo movimento che risulta differente nelle sue diverse porzioni, in modo dipendente dalle modalità di ventilazione.

In animali posti in decubito sternale ed in respirazione spontanea la porzione inferiore del diaframma è quella che ha la maggiore mobilità rispetto alla porzione superiore. Questo è dovuto al fatto che l'attiva tensione esercitata dal diaframma è in grado di superare il peso del contenuto addominale. Inoltre questa porzione è quella che essendo maggiormente distesa e con un minimo raggio di curvatura presenta una contrazione più efficace. (*Nunn, 1987*)

La diversità nel movimento del diaframma può anche essere legata ad una diversità del suo spessore che risulta maggiore nella sua porzione posteriore rispetto all'anteriore. (*Nunn., 1987*)

In animali in decubito sternale, durante la paralisi muscolare e la ventilazione a pressione positiva, sarà invece la porzione superiore ad avere il maggior grado di mobilità, in quanto nella porzione non dipendente ci sarà un minor impedimento al suo spostamento. (*Hedestierna et al., 1985*)

Un'ulteriore fonte di compressione sul torace è dovuta allo spostamento netto del volume ematico dal comparto toracico a quello addominale che aumenta la pressione esercitata dal comparto addominale sul diaframma. (*Hedestierna et al., 1985*)

L'atelettasia da compressione durante l'anestesia generale può peggiorare per manipolazioni chirurgiche durante le chirurgie toraciche e addominali; ed è accentuata da obesità, procedure laparoscopiche, decubito latero-laterale e posizione di trendelenburg. (*Duggan et al., 2005*)

- **Atelettasia da riassorbimento di gas:**

L'atelettasia da riassorbimento è legata principalmente a due meccanismi: chiusura delle piccole vie aeree e respirazione di ossigeno puro. (*Hedestierna., 2004*)

- La chiusura delle vie aeree si verifica in seguito alla riduzione della CRF e avviene nelle porzioni declivi del polmone causando l'intrappolamento di una piccola quota di aria nella porzione di polmone a valle rispetto la porzione ostruita.

Poiché l'afflusso di aria è inibito, mentre il passaggio di gas dall'alveolo al sangue continua, si arriva alla deplezione e al collasso di quest'ultimo. (*Duggan et al., 2005*). La quota di assorbimento del gas della zona non ventilata aumenta all'aumentare della FiO_2 (*Magnusson & Sphan, 2003*). Questo meccanismo, che prevede la formazione di atelettasia, è simile all'atelettasia ostruttiva che si verifica anche nei pazienti non sottoposti ad anestesia generale. Nei pazienti in anestesia, si può incorrere in questo tipo di atelettasia per un'accidentale intubazione monobronchiale, in anestesi con ventilazione monopolmonare, per ostruzione delle vie aeree da parte del muco. (*Ray et al., 2013*)

- In assenza di occlusione delle vie aeree l'atelettasia da riassorbimento avviene quando il rapporto ventilazione perfusione è al di sotto del valore critico.

Se in alcune zone del polmone tale rapporto è diminuito, si raggiunge un punto in cui la quota di gas inspirato che entra nell'alveolo è perfettamente bilanciato dall'uptake del gas dal sangue. Tale punto viene definito come il punto critico del rapporto V/Q (ventilazione perfusione). (*Magnusson & Sphan, 2003*)

Le zone del polmone poco ventilate ma normalmente perfuse, per tale motivo, sono le più suscettibili alla formazione di atelettasia e se tale rapporto scende al di sotto del punto critico si ha il collasso. (*Duggan et al., 2005*)

La quota di assorbimento del gas dipende dalle caratteristiche fisiche del gas stesso, tali caratteristiche influenzano la diffusione. L'ossigeno, per la sua maggiore solubilità in acqua, ha un coefficiente

di diffusione e un uptake da parte dell'emoglobina a livello capillare due volte superiore a quella dell'azoto. La concentrazione di O₂ presente nella miscela dei gas alveolari influenza quindi in modo significativo il tasso di assorbimento, la velocità e il grado con cui le aree di polmone, non ventilate o poco ventilate, vanno incontro al collasso. (Staffieri et al., 2010).

A conferma di ciò è stata evidenziata una correlazione inversa tra l'estensione dell'atelettasia e i valori di FiO₂ all'induzione, nel mantenimento o appena prima dell'estubazione. (Magnusson & SphanD.R., 2003). Si è notato inoltre che l'atelettasia si forma in modo più probabile quando si ha l'esposizione ad elevate concentrazioni di ossigeno e per lungo tempo e anche quando è presente un ridotto valore del rapporto ventilazione perfusione. (Rehder et al., 1979)

- **Atelettasia da alterazione del surfattante:**

L'atelettasia ricorrente a partire da 5 min dopo una manovra a capacità vitale in animali ventilati con una FiO₂ di 1,0 o subito dopo la rimozione della PEEP a FiO₂ 0,4 suggerisce che ci sia una instabilità a livello degli alveoli che collassano. (Magnusson & Sphan, 2003)

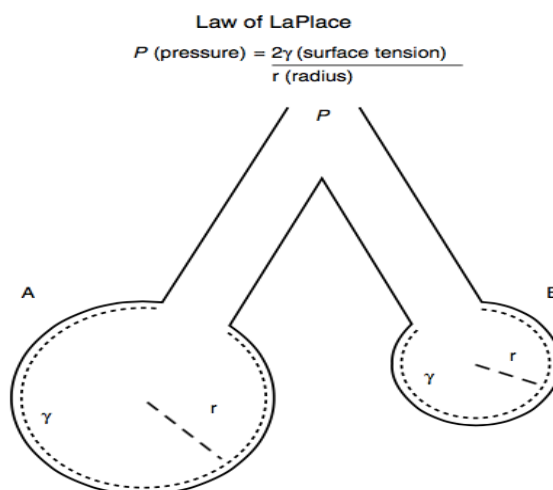


Fig 2.5 Rappresentazione della modificazione dinamica della tensione superficiale alveolare, in accordo con la legge di Laplace (Haitsma, 2007)

A condizioni normali la stabilità alveolare è mantenuta dal surfattante. Il surfattante riduce la tensione superficiale di strutture sferiche, come teoricamente è la struttura alveolare, secondo la legge di Laplace

$$\text{pressione} = (2 \times \text{tensione}) / \text{raggio}$$

Da tale equazione si capisce che gli alveoli più piccoli contengono una maggiore pressione rispetto a quelli più grandi, si svuotano più rapidamente e quindi collassano. (Ray et al., 2013)

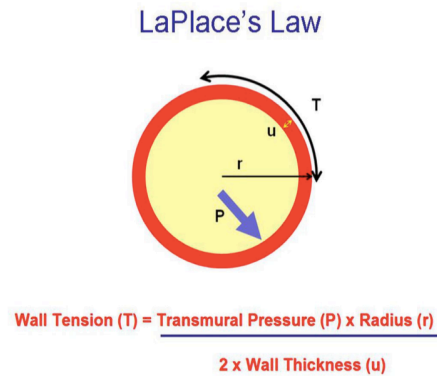


Fig. 1: LaPlace's Law in diagrammatic form with equation.

Fig 2.6: Legge di Laplace e sua equazione (Shelmerdine S. C. et al, 2012)

L'anestesia può ostacolare l'azione fisiologica del surfattante, aumentando la permeabilità della barriera alveolo capillare come è stato visto per i polmoni di coniglio. (Wollmer et al, 1990)

Questo fenomeno sembra legato sia all'utilizzo di agenti inalatori (alotano), sia all'utilizzo di elevate frazioni di ossigeno inspirato. (Wollmer et al, 1990)

Il contenuto di surfattante a livello alveolare è modificato anche da fattori meccanici. L'iperventilazione, data dall'incremento del volume tidale o sequenziali insufflazioni fino alla capacità vitale o anche un singolo ciclo di incremento del volume tidale, causa rilascio di surfattante. (Duggan et al., 2005)

La frequenza di respiri profondi è infatti correlata con l'aumento di fosfolipidi nei lavaggi bronchiali effettuati in gatti ventilati ad alti volumi tidalici, dopo 4 ore di anestesia. (Oyarzun et al., 1990). L'alterazione del surfattante, inoltre, rende gli alveoli instabili, cosicché essi collabiscono quando la pressione alveolare è sufficientemente bassa. (Hedestierna, 2004)

Perché si formi atelettasia devono agire contemporaneamente due cause: riduzione del tono muscolare con abbassamento della CFR (**atelettasia da compressione**); aumento della concentrazione inspiratoria di ossigeno (**atelettasia da assorbimento**). La presenza di una sola di queste cause non è sufficiente a provocare atelettasia.

2.2 Fattori che incidono sulla formazione dell'atelettasia

Diversi fattori clinici possono influenzare e modificare la formazione dell'atelettasia:

- *Tipo di anestesia:*

L'atelettasia si osserva senza grandi differenze sia nel paziente in respiro spontaneo che in quello con paralisi muscolare. In egual modo si verifica, anche qui senza grandi differenze, sia in soggetti in cui siano stati utilizzati anestetici volatili sia in quelli in cui siano stati utilizzati agenti endovenosi. La ketamina è l'unico agente anestetico che se usato da solo non produce atelettasia, si suppone che questo sia legato al fatto che è l'unico agente anestetico che non abbatta il tono muscolare. (Hedestierna., 2004)

Gli effetti sulla ventilazione delle anestesi regionali dipendono dal tipo e dall'estensione del blocco motorio. (Duggan et al., 2005)

Anestesi neuroassiali che hanno una forte estensione craniale provocano una riduzione della capacità respiratoria di circa il 20% e il volume di riserva espiratorio si avvicina a zero. (Freund et al., 1967)

Blocchi epidurali o spinali meno estesi hanno un minimo impatto sugli scambi gassosi a livello polmonare e l'ossigenazione arteriosa e l'eliminazione di CO₂ riesce ad essere mantenuta entro valori normali. (Yamakage et al., 1992)

La capacità di chiusura e la CFR rimangono pressoché invariate. (McCarthy et al., 1967)

- *Durata dell'anestesia:*

Il massimo decremento della CFR avviene entro pochi minuti dall'induzione dell'anestesia generale. Nel corso di anestesi per interventi chirurgici agli arti, la CFR, non sembra ridursi ulteriormente con il passare del tempo né con un approfondimento dell'anestesia.

Ciò è stato verificato da studi effettuati in umana su pazienti esenti da patologie cardiache e polmonari sottoposti ad anestesia per interventi chirurgici agli arti. (Don et al., 1970)

In questi soggetti vi è un'assenza della progressione dell'atelettasia con il passare del tempo. Cosa contraria è stata valutata durante le chirurgie effettuate a livello toracico e addominale. (Lundh et al., 1983). Pertanto il fattore tempo non può essere escluso come fattore modulante l'estensione dell'atelettasia. (Duggan et al., 2005)

- *Effetti della posizione:*

la posizione del paziente modifica i volumi polmonari, la distribuzione intrapolmonare dei gas inspirati e il flusso ematico polmonare. La forza di gravità svolge un ruolo fondamentale nelle variazioni posizionali della ventilazione attraverso le modificazioni emodinamiche e respiratorie che induce.

In medicina umana, nei soggetti adulti, il cambiamento di posizione dalla stazione al decubito dorsale, porta ad un decremento della CFR che va da 0,5 a 1 L, anche in soggetti svegli.

In soggetti sottoposti ad anestesia la CFR è ulteriormente ridotta da 0,5 L a 0,7L.

In decubito dorsale, la distribuzione dei gas avviene verso la parte alta del polmone, mentre la parte inferiore è meglio perfusa. (*Deleuze et al., 2010*)

Quando viene utilizzata la posizione di Trendelenburg il contenuto addominale attua una compressione a livello diaframmatico riducendo ulteriormente la CFR. (*Duggan et al., 2005*)

Il decubito laterale predispone alla formazione di atelettasia il polmone dipendente, mentre il polmone non dipendente può avere un aumento della CFR. Il risultato è un lieve aumento della CFR che, nonostante la differenza di dimensione fra i due polmoni, risulta essere indipendente dal decubito destro o sinistro.

Il decubito sternale può provocare anch'esso un lieve aumento della CFR senza però diminuire le aree atelettasiche. Ciò è conseguente al fatto che il posizionamento sternale nei pazienti anestetizzati permette una distribuzione della ventilazione più uniforme.

In particolare ciò avviene quando i soggetti sono posizionati in modo tale che l'addome non risulti compresso sul lettino operatorio consentendo all'espansione toracica di restare ottimale. (*Rehder, 1978*)

Nei cani, un altro fattore da considerare, è l'estrema variabilità della conformazione della cassa toracica che può far variare la CFR nel cambio di decubito. Nei cani definiti a torace profondo, dove l'altezza del torace è maggiore della sua larghezza e dove la misurazione della CFR è stata fatta mediante l'utilizzo del metodo della diluizione dell'elio, si evidenzia un più elevato valore di CFR (ml/kg) rispetto a cani con torace normale (beagle) da svegli e in piedi e, quindi, l'impatto posizionale risulta diminuito. Nonostante ciò, anche in tali soggetti, il decubito laterale destro esita in un deficit di CFR rispetto al decubito sternale ed al soggetto in piedi (variando da 75,3 ml/kg nella posizione in piedi a 50,8 ml/kg in decubito laterale; il decubito sternale mostra livelli di CFR di 52ml/kg, i valori ottenuti sono stati quantificati previa sedazione). (*Rozansky et al., 2008*)

Bisogna considerare anche che l'induzione dell'anestesia in $FiO_2 > 80\%$ permette di aumentare il tempo prima della desaturazione, ma favorisce le atelettasie da riassorbimento e l'effetto shunt; mentre l'induzione dell'anestesia in pressione positiva, associata alla realizzazione di manovre a capacità vitale, è efficace nella prevenzione di questo tipo atelettasie nel soggetto sano. Inoltre il mantenimento dell'anestesia in FIO_2 inferiore a 0,8% previene, qualunque sia la posizione, comparsa di atelettasie da riassorbimento. (*Deleuze et al., 2010*)

- *Frazione di ossigeno inspirato:*

Diversi studi hanno dimostrato l'importanza della frazione di ossigeno inspirato correlata alla formazione di atelettasia, quelli che hanno dato maggiori risposte in questo ambito sono stati effettuati mediante l'utilizzo della TAC, essendo quest'ultima il metodo più sensibile per la determinazione di tale problematica. Tali studi hanno dimostrato che, in assenza di preossigenazione, non vi era una visualizzazione diretta di aree atelettasiche subito dopo l'induzione dell'anestesia. Quando invece la frazione di ossigeno inspirata era incrementata a 1.0 prima dell'intubazione lo sviluppo di atelettasia era un dato costante. (*Duggan et al., 2005*)

In questo razionale va però considerato anche il vantaggio dell'utilizzo della preossigenazione prima dell'intubazione.

La preossigenazione garantisce un buon substrato per il periodo di apnea ed ipoventilazione che può verificarsi durante le fasi di induzione ed allunga in modo significativo il periodo di apnea sicura (ovvero quando la SpO₂ permane ancora fra l'88 ed il 90 %).

Una preossigenazione di tre minuti in animali sani e non obesi permette di estendere il periodo di apnea sicura fino ad 8 minuti (*Lumb, 2010*). In assenza di preossigenazione invece tali soggetti desaturano in un minuto. Questo periodo di apnea sicuro è relativo al fatto che la preossigenazione permette di effettuare una scorta di ossigeno degli alveoli, soddisfacendo per un tempo abbastanza lungo il consumo metabolico normale (3 ml/kg/min).

Tale pratica risulta ancora più necessaria in soggetti con patologie a livello respiratorio che presentano shunt e conseguentemente deficit di saturazione già da svegli. In questi soggetti infatti il periodo di apnea sicura, anche dopo preossigenazione, è ridotto a 45 – 60 sec ma non è del tutto prevedibile. (*Scott et al., 2012*)

L'utilizzo di FiO₂ dell'80% nelle fasi di induzione dell'anestesia generale causano una minima formazione di atelettasia ma il margine di tempo, prima della desaturazione dell'animale, è significativamente più corto rispetto ad un'induzione eseguita con la FiO₂ al 100%. (*Duggan et al. 2005*)

L'importanza della frazione di ossigeno inspirata nella genesi dell'atelettasia non è stata correlata solo alle fasi di induzione ma anche alle fasi di risveglio. Un incremento della FiO₂ a 1.0, alla fine della chirurgia dopo l'estubazione, causa un'ulteriore atelettasia che persiste nel periodo post operatorio. (*Duggan et al., 2005*)

Gli effetti negativi delle diverse frazioni di ossigeno sono state valutate anche nel cane. In questi soggetti è stata comparata una FiO₂ del 40% con quella del 100%. L'inalazione di ossigeno al 100% è stata associata con aumenti significativi delle aree atelettasiche (aumento del 10,3%) e scarsamente aerate (aumento del 9,2%) ed una riduzione delle aree normalmente aerate (diminuzione del 18,2%) . Questi cambiamenti influiscono negativamente sullo scambio di gas, e P (A-a) O₂ nei soggetti ventilati a FiO₂ 100%. Le aree atelettasiche si distribuiscono nelle aree dipendenti del polmone e

principalmente nel lobo medio e nei lobi caudali negli animali con FiO_2 del 40%. Nella FiO_2 del 100% la maggiore atelettasia è invece localizzata nei lobi caudali rispetto al medio e ciò per la commistione di fattori di compressione e riassorbimento. (Staffieri *et al.*, 2007)

Risultati comparabili a questo sono stati ottenuti anche in gatti mantenuti in decubito dorsale e respirazione spontanea ed analizzati in TAC. L'unica differenza rispetto allo studio precedente effettuato nei cani è stato nelle zone in cui si formava maggiormente l'atelettasia (lobi caudali nella porzione dipendente, a partire dalla decima vertebra toracica). Questo potrebbe essere spiegabile con la differenza di movimento che si ha nel diaframma a seconda se il respiro sia spontaneo o si abbia la ventilazione meccanica. (Staffieri *et al.*, 2010)

- *Effetti dell'età:*

Nei soggetti adulti, il progredire dell'età non è associato all'incremento della tendenza allo sviluppo all'atelettasia (in medicina umana viene ritrovata in tutte le età dai neonati agli ottantenni). Lo stesso vale per l'estensione dell'atelettasia. (Gunnarsson *et al.*, 1991). Tuttavia, nei soggetti molto giovani, l'atelettasia si sviluppa più rapidamente rispetto agli adulti e avviene anche se non vi è preossigenazione. Tali soggetti vengono mantenuti in anestesia con una frazione di O_2 sotto il 40%. Da ciò si capisce che il formarsi dell'atelettasia nei bambini non può essere spiegata solo con il riassorbimento.

Quello che si ha è una compliance polmonare normale ma una compliance toracica minore. Ciò produce come risultato un decremento della CFR ed una minore pressione negativa intratoracica che aumenta la tendenza delle piccole vie aeree a chiudersi. (Davis *et al.*, 1988)

Nei neonati la contrazione del diaframma può causare un movimento paradossale della cassa toracica che si traduce in una ridotta espansione polmonare legato alla elevata elasticità del torace stesso. La risultante atelettasia riduce l'efficienza ventilatoria, aumenta l'affaticamento diaframmatico e incrementa ulteriormente la tendenza del polmone all'atelettasia.

Un altro fattore concomitante è la parziale incompetenza delle fibre muscolari di tipo I e II dei soggetti molto giovani, ciò li rende inclini allo sviluppo di insufficienza respiratoria ed affaticamento quando il loro apparato respiratorio è posto sotto stress e non solo durante l'anestesia generale ma anche in corso di infezioni a carico del tratto respiratorio. (Keenset *et al.*, 1978)

Il volume di chiusura a sua volta è maggiore nei soggetti giovani, in quanto la struttura di supporto alla componente elastica del polmone non è ancora completamente sviluppata.

Ciò pone i soggetti molto giovani ad elevato rischio di atelettasia per chiusura delle piccole vie aeree anche durante respirazioni a normale volume tidale. (Magnusson & Sphan, 2003)

Il volume di chiusura è rappresentato dal volume polmonare a cui le piccole vie aeree delle regioni basali cominciano a chiudersi (VC) e viene espresso come percentuale della capacità vitale. La capacità di chiusura (CC) equivale alla somma di VC e di RV (volume residuo: aria che resta nei polmoni dopo un'espiazione forzata).

Se la CFR è ridotta rispetto alla capacità di chiusura, questo converte aree polmonari normali, in aree con ridotto rapporto ventilazione-perfusione aumentando la propensione allo sviluppo di atelettasia. (Craig *et al.*, 1971)

L'utilizzo di una PEEP a 5 cmH₂O durante tutta l'anestesia sembra bastare per il reclutamento polmonare e per far scomparire le aree atelettasiche nelle porzioni polmonari dipendenti anche nei bambini (Magnusson & Sphan, 2003)

- *Effetti delle condizioni corporee:*

L'obesità peggiora l'ossigenazione arteriosa e la spiegazione di ciò risiede nel fatto che questa condizione riduce la CFR, promuovendo così la chiusura delle vie aeree in maniera maggiore rispetto ai soggetti normali e promuovendo così maggiormente la formazione di atelettasia. (Hedestierna, 2004)

L'obesità rende più difficoltosa l'escursione del diaframma soprattutto con il soggetto in decubito, particolarmente in quello dorsale. (Duggan *et al.*, 2005)

In questi soggetti alla riduzione della CFR si accompagna un aumentato gradiente $P(A - a)_{O_2}$ ed un' aumentata pressione intraddominale. (Magnusson & Sphan, 2003).

In medicina umana è stata evidenziata l'esistenza di una correlazione fra l'estensione dell'atelettasia e l'indice di massa corporea, tale correlazione suggerisce che lo shunt aumenta con l'aumentare del peso corporeo. Con l'incremento dell'indice di massa corporea si osserva un decremento della CFR e della compliance polmonare i quali esitano in un decremento esponenziale dell'indice di ossigenazione (PaO_2/PAO_2).

La posizione sternale invece può migliorare l'ossigenazione. (Don *et al.*, 1970) come anche l'uso della PEEP e la posizione in anti trendelemburg. (Magnusson & Sphan., 2003) Effetti simili all'obesità sono riscontrabili anche in corso di gravidanza. (Duggan *et al.*, 2005)

La durata dell'atelettasia aumenta nei soggetti obesi persistendo per almeno 24 ore nel post operatorio, mentre scompare nei soggetti non obesi nell'arco di 24 ore. (Eichenberger *et al.*, 2002)

In pazienti obesi, sottoposti a chirurgia laparoscopica (con ulteriore incremento di pressione sul diaframma), l'utilizzo di una PEEP di 10 cmH₂O dopo la manovra di reclutamento (40 cmH₂O per 15"), ha mostrato un notevole miglioramento in termini di riduzione dell'estensione di atelettasia e di out come nel post operatorio (Talab *et al.*, 2009)

- *Volume tidalico:*

La ventilazione nei pazienti affetti da ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) si basa sull'impiego di bassi volumi tidalici (6 ml/kg), che riducono l'incidenza di sviluppo di danno polmonare indotto dall'eccessiva distensione delle pareti alveolari.

Questo approccio ha evidenziato, inoltre, in tali soggetti, la formazione di una PEEP intrinseca che ha una azione protettiva nei confronti di questi pazienti. (Duggan et al., 2005)

La ventilazione con bassi volumi tidalici non migliora solo l'andamento dei pazienti affetti da ALI o da ARDS, ma anche di quelli sani.

Un volume tidalico sotto i 10 ml/Kg (che va ridotto a 6 ml/kg in pazienti con ARDS, ALI, OLV (ventilazione mono-polmonare) e nelle chirurgie cardiache), risulta più fisiologico e riduce il rischio di VILI (danni da ventilazione meccanica)

I danni da ventilazione meccanica possono essere da:

- **volutrauma** (causato da un eccessivo volume)
- **baro trauma** (causato da un'eccessiva pressione)
- **biotrauma** (aumento di mediatori dell'infiammazione)
- **atelectotrauma** (causato dal continuo aprire e collassare delle piccole vie aeree)

La ventilazione ad elevati volumi tidalici è legata direttamente ad un aumento dell'infiammazione e risulta minore in soggetti ventilati con 6 ml/kg e 10 cmH₂O di PEEP rispetto a pazienti ventilati a 12 ml/kg. L'utilizzo di PEEP, associata ad una preventiva manovra di reclutamento portano ad un miglioramento della compliance e dell'ossigenazione.

La PEEP riduce la formazione di atelettasia e comunque l'utilizzo in termini di cmH₂O non è standard ma deve essere valutato in base al tipo di soggetto e alla chirurgia effettuata. (Ferrando, 2012)

- *Malattie polmonari preesistenti:*

Pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva presentano una diminuzione pronunciata degli scambi gassosi rispetto a pazienti sani; tale differenza viene mantenuta anche nel corso dell'anestesia. (Dueck et al., 1980)

Questi pazienti tuttavia sviluppano bassi livelli di shunt e non sviluppano atelettasia.

Bensì possono sviluppare una severa alterazione del rapporto ventilazione perfusione e questo è dovuto allo stato di iperinsufflazione cronica presente.

L'iperinsufflazione cambia il rapporto del polmone con la gabbia toracica, riducendo la sua tendenza al collasso.

Ciononostante pazienti che presentano patologie ostruttive croniche del polmone hanno ampie regioni che presentano un basso rapporto V/Q con conseguente atelettasia da riassorbimento. (Duggan et al., 2005)

- *Tipo di chirurgia:*

Dopo la chirurgia cardiaca con bypass cardiopolmonare (CPB) l'atelettasia è più evidente rispetto ad altre chirurgie, compresa la toracotomia (*Magnusson & Sphan, 2003*)

Utilizzando come modello i suini, si è evidenziato che l'estensione dell'atelettasia è maggiore dopo CPB rispetto alla sola anestesia o con l'uso della sternotomia.

Tale tipo di chirurgia inoltre si associa ad un marcato aumento, nel primo giorno post operatorio, di shunt, ipossiemia e di atelettasia, importante nelle regioni polmonari dorsali. Anche in questo caso una strategia di reclutamento polmonare e PEEP 10 cmH₂O migliora l'ossigenazione. (*Magnusson et al., 1997*)

Durante le chirurgie laparoscopiche si ha un aumento di formazione di atelectasia associata a compliance ridotta, che persiste anche dopo la desufflazione del pneumoperitoneo. (*Ward et al., 2011*)

2.3 Effetti dell'atelettasia

Lo sviluppo dell'atelettasia è associato ad alcune alterazioni fisiologiche, come riduzione della compliance, ridotta ossigenazione, aumento delle resistenze vascolari e sviluppo di danno polmonare.

- *Riduzione della compliance:*

La compliance è un parametro che indica il grado di distensibilità

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

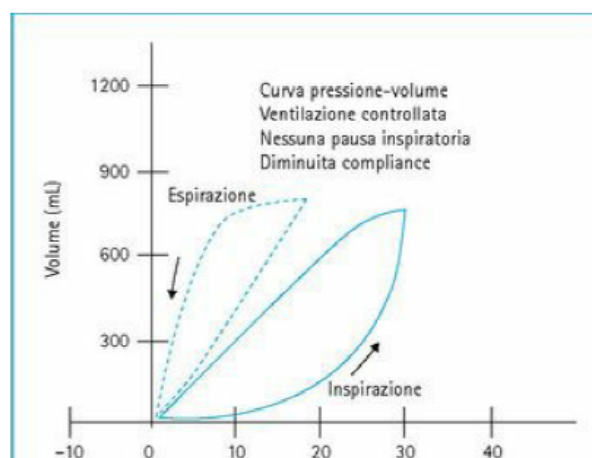
Quello che può essere misurato, in maniera non invasiva, durante l'anestesia clinica, è la compliance totale del sistema respiratorio. Questa è prevalentemente influenzata dalle proprietà elastiche degli alveoli. L'unità di misura impiegata è ml/cmH₂O e viene calcolata come il rapporto tra volume tidale 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* e 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. La rappresentazione grafica permette di riconoscere molto più velocemente eventuali variazioni della meccanica ventilatoria.

La curva pressione volume ha una direzione antioraria e la componente discendente (espiratoria) non si sovrappone alla componente ascendente a causa della modificazione delle proprietà elastiche del polmone dopo l'inspirazione.



g. 2.7 Cambiamento del grafico pressione volume nel corso dell'anestesia. La curva tratteggiata rappresenta la normale compliance. La curva a linea continua rappresenta una situazione di bassa compliance. (da Moens & Staffieri, 2012)

L'aspetto della curva Flusso - Volume (F-V) dipende dalle proprietà meccaniche del sistema respiratorio in toto e quindi da eventuali variazioni della resistenza delle vie aeree e delle caratteristiche elastiche dei polmoni.

Sebbene l'analisi della curva Pressione - Volume (P-V) sia il metodo di elezione per valutare la compliance del sistema respiratorio, la riduzione della compliance influenza anche la curva F-V. Il flusso aumenterà durante l'espirazione, con flusso di picco più elevato e maggiore pendenza della curva. (Moens & Staffieri, 2012)

Negli studi effettuati in medicina umana, in soggetti sottoposti a chirurgia, l'atelettasia porta ad una riduzione della compliance che si traduce in un peggioramento dell'ossigenazione sistemica. (Bendixen et al., 1963)

Tale valutazione è stata fatta mediante lo studio della curva pressione-volume. L'area, ad essa relativa, durante il ciclo inspiratorio diminuisce, inseguito ad una riduzione della CFR e quindi all'atelettasia, rispetto ad una normale curva P - V. (Moens & Staffieri, 2012)

In medicina umana è stato evidenziato che nel corso di chirurgie laparoscopiche vi è una riduzione di circa 300ml della CFR, contribuendo alla formazione di una

percentuale maggiore di atelettasia rispetto alla laparotomia. (Cakmakkaya et al., 2009)

L'atelettasia indotta da questo tipo di chirurgia provoca una riduzione di 9 ml/cmH₂O, dato che si correla, nel posto operatorio, ad una maggiore incidenza di morbilità polmonare. (Jansen et al., 1999)

L'utilizzo della PEEP e della manovra di reclutamento impediscono la formazione di atelettasia, però dopo la desufflazione del pneumoperitoneo a fine chirurgia il polmone continua a presentare una compliance ridotta, che può essere ristabilita con un'unica manovra di reclutamento a fine chirurgia diminuendo la morbilità nel periodo post operatorio. (Cakmakkaya et al., 2009)

Negli studi effettuati in medicina umana e, ugualmente, nei cani anestetizzati, sia in ventilazione spontanea che in ventilazione meccanica a 12,5ml/kg di volume tidale, si verifica una progressiva riduzione della compliance polmonare. Tale decremento può essere contrastato efficacemente mediante una insufflazione forzata del polmone, mentre una forzata desufflazione può causare un'ulteriore decremento della compliance (Mead & Collier, 1958)

L'aspetto del polmone come anche il volume totale e il volume ventilatorio del polmone indicano chiaramente che questo è dovuto all'atelettasia. (Mead & Collier, 1958)

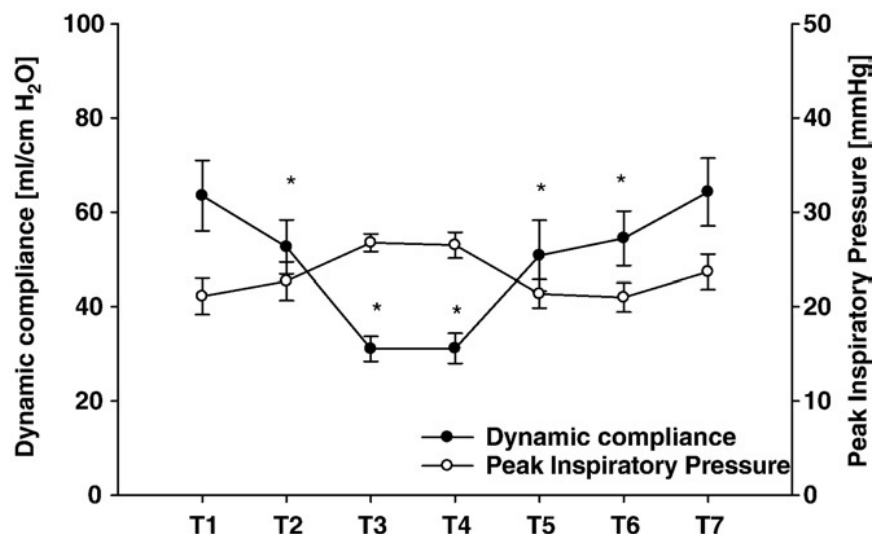


Fig.2.8 Compliance dinamica e picco inspiratorio. Valutazione del cambiamento della compliance dinamica in diversi momenti: T1 dopo l'induzione dell'anestesia in decubito dorsale; T2 dopo il posizionamento del paziente in decubito latero-laterale; T3 e T4 compliance dopo 10 e 120 minuti dal pneumoperitoneo; T5 e T6 desufflazione del pneumoperitoneo in posizione laterale e dorsale; T7 dopo 10 minuti dalla manovra a capacità vitale. (da Cakmakkaya O.S. et al., 2009)

- *Riduzione dell'ossigenazione:*

In molti casi l'effetto più evidente della formazione di atelettasia è la diminuzione di ossigenazione ematica. (Duggan et al., 2005)

Fino al 74% del difetto di ossigenazione, infatti, può essere attribuito all'atelettasia e alla chiusura delle vie aeree, secondo l'equazione:

$$PaO_2 \text{ (mmHg)} = 218 - 22 \times \ln \text{atelettasia (cm}^2) - 0,06 \text{ (CV - ERV) (ml)}$$

$r = 0,86$;

$p < 0,001$

Dove CV = volume di chiusura; ERV = volume di riserva espiratorio.
(CV - ERV) = volume di chiusura delle vie aeree al di sopra della CFR;
(*Hedestierna, 2004*)

In medicina umana si assiste ad una moderata ipossiemia (ovvero con valori di ossigenazione approssimativamente attorno al 85 - 90%) nella metà dei soggetti sottoposti a chirurgie elettive, mentre stati di ipossiemia importanti si riscontrano solo in circa il 20% dei soggetti posti in anestesia generale ($SpO_2 < 81\%$ per più di 5 min) e nel 13% dei soggetti in terapia intensiva post anestesia (*Magnusson & Sphan, 2003*).

L'ipossia, soprattutto se prolungata o cronica, determina:

1. fallimento del bilancio energetico per deficit di ATP
2. rilascio incontrollato di neurotrasmettitori eccitatori
3. rilascio di radicali liberi
4. super attivazione di infiammazione e sistema immunomediato

La risposta ventilatoria a fenomeni di ipossia acuta in medicina umana risulta in un aumento della ventilazione minuto, mediante il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori da parte del glomo carotideo; mentre l'encefalo riduce il suo metabolismo per cercare di far fronte al deficit di ossigeno.
(*Ward, et al., 2011*)

L'atelettasia si può sviluppare anche come risultato dell'iperossigenazione che può essere messa in evidenza solo con la misurazione della PaO_2 (pressione parziale di ossigeno arterioso).

Poiché esiste una buona correlazione fra l'atelettasia e la diminuzione della PaO_2 , come risultato dell'aumento dello shunt polmonare, questo può essere misurato mediante la tecnica dei gas inerti. (*Rothen. et al., 1995*)

Accorgimenti in grado di ridurre il grado di ipossia:

- utilizzo delle manovre di capacità vitale intermittenti
- mantenimento del volume polmonare fin dall'inizio
- uso di ridotte frazioni di ossigeno nella fase dell'induzione (30%)

Questi provocano sia in pazienti sani sottoposti ad anestesia generale, sia in pazienti con danni polmonari, un minimo sviluppo di microatelettasia.
(*Rothen et al., 1995*)

Per evitare stati di ipossiemia all'induzione si può:

- aumentare il periodo di apnea sicura
- incrementare la frazione di ossigeno inspirato

Tali metodi continuano a risultare i migliori.

In questo modo si viene ad aumentare la quota di riserva di ossigeno a livello di plasma, globuli rossi e polmoni. (Magnusson & Sphan, 2003) .

L'ipossiemia postoperatoria risulta essere una complicazione importante nei cani sottoposti a chirurgia addominale mantenuti in anestesia con agenti volatili ed ossigeno al 100% anche in assenza di preesistenti malattie polmonari. (Staffieri, 2007)

Un'altra fase dove l'ipossiemia può avere conseguenze importanti è durante il risveglio e durante il periodo in terapia intensiva post operatoria. Ciò può essere messo in relazione sia con la formazione intraoperatoria di atelettasia sia con la depressione respiratoria causata da anestetici residui. La prevenzione di sviluppo di atelettasia riduce, pertanto, il rischio di ipossiemia anche nel post operatorio aumentando la quota di stoccaggio di ossigeno nel sangue. Ciò risulta importante in tutti i soggetti, ma in particolare in pazienti obesi, anziani e pazienti con danni polmonari. (Magnusson & Sphan, 2003)

- *Alterazione delle resistenze vascolari polmonari:*

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

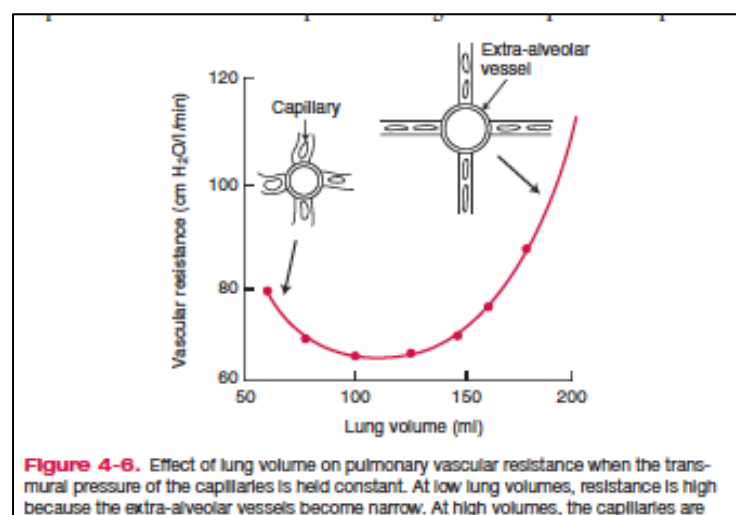


Fig. 2.9 effetti del cambiamento del volume polmonare sulle resistenze vascolari. A bassi volumi polmonari le resistenze vascolari aumentano a causa della riduzione di calibro dei vasi extra alveolari. Ad alti volumi polmonari i vasi alveolari sono schiacciati e hanno un calibro ridotto. (West JB., 2005)

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.

Nei polmoni di soggetti sani e svegli si ha un'irregolare distribuzione del flusso sanguigno, legata alla differente pressione idrostatica dentro i vasi sanguigni che risulta maggiore nelle zone dipendenti del polmone, minore nelle zone non dipendenti del polmone.

In base a queste caratteristiche si possono distinguere, funzionalmente, tre zone polmonari differenti:

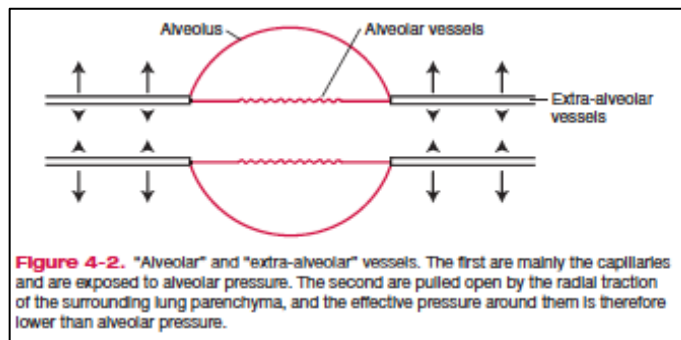


Fig.2.10 Rappresentazione dei vasi alveolari ed extra-alveolari. I primi sono esposti alla pressione endoalveolare, i secondi sono mantenuti pervi dalla trazione esercitata su di loro dal parenchima polmonare espanso. (da West JB., 2005)

Zona 1: assenza totale del flusso sanguigno in tutte le fasi del ciclo cardiaco: si verifica perché la pressione arteriosa dei capillari polmonari è al di sotto della normale pressione alveolare. In condizioni normali tale zona non è presente, ma la pressione arteriosa, normalmente, è appena sufficiente a mantenere il flusso in questa zona.

Zona 2: flusso sanguigno intermittente: la pressione sistolica è maggiore rispetto alla pressione alveolare e pertanto in tale fase avviene il flusso sanguigno attraverso i capillari. Il flusso venoso è invece ancora al di sotto della pressione endoalveolare. Il flusso è pertanto determinato esclusivamente dalla differenza di pressione arteriosa ed endoalveolare. Questa zona è situata al di sotto della zona 1.

Zona 3: flusso sanguigno continuo, in questa zona situata al di sotto della zona 2, sia la pressione venosa che arteriosa permettono il flusso all'interno dei capillari polmonari, essendo entrambe al di sopra della pressione endoalveolare.

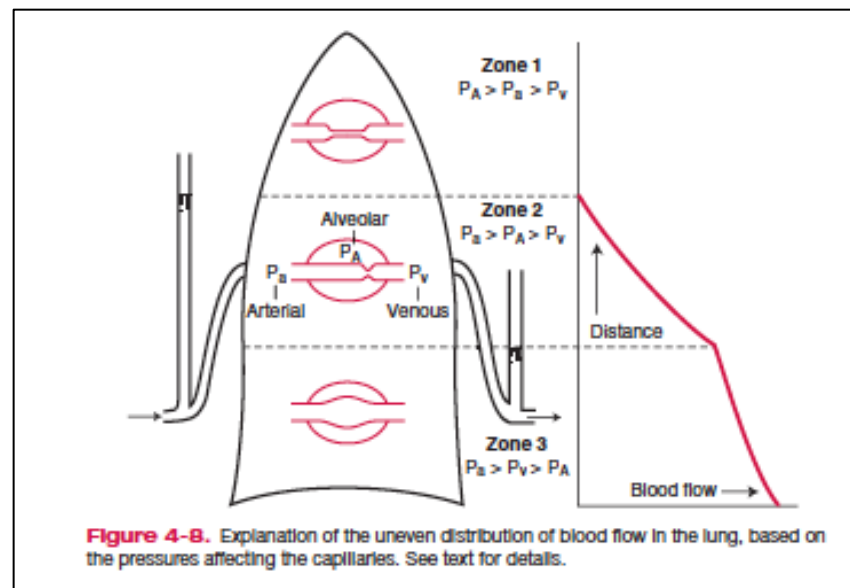


Fig.2.11 Rappresentazione dell'irregolare distribuzione del flusso sanguigno all'interno del parenchima polmonare. (da West JB., 2005)

L'aumento di flusso in queste regioni è dovuto alla distensione dei capillari. In caso di bassi volumi polmonari si assiste ad un aumento delle resistenze nei vasi extra-alveolari che determina la cessazione di un flusso normale. Questo si vede a partenza dalle regioni più dipendenti del polmone, dove questi sono meno espansi. Questa regione di flusso ridotto è spesso denominata zona 4, la formazione di questa può essere spiegata dalla riduzione imponente del calibro dei vasi extra-alveolari che si ha quando il polmone è poco espanso. (West, 2005)

Nel soggetto sveglio esiste il meccanismo della vasocostrizione ipossica che ridirige il flusso sanguigno dalle aree non ventilate a quelle ventilate, evitando perciò il decremento di ossigenazione che questo comporterebbe. (Duggan et al., 2005)

Nel paziente anestetizzato, tale meccanismo vasomotorio viene alterato. In particolare gli anestetici volatili sembrano alterare questa risposta vasomotoria, mentre i barbiturici sembra che non abbiano alcuna influenza. (Coriat et al, 1984)

L'attenuazione della vasocostrizione ipossica, di circa il 25% alle dosi usuali di farmaci, per provocare un disturbo degli scambi gassosi, esige che ci sia alla base un disturbo del rapporto ventilazione/perfusione.

Se questo non si verifica l'attenuazione o la scomparsa della vasocostrizione ipossica non modifica sostanzialmente gli scambi gassosi. (*Coriat et al., 1984*)

Un ulteriore incremento delle resistenze a carico del piccolo circolo è legato anche al decremento della funzionalità del ventricolo destro che occorre durante l'anestesia. (*Duggan et al., 2005*)

- ***Danno polmonare:***

Per evitare di provocare danni polmonari durante l'anestesia e danni da VILI è molto importante il mantenimento di adeguati volumi polmonari.

In particolare l'uso di PEEP previene lo sviluppo di danni polmonari causati dall'utilizzo di volumi tidalici troppo elevati. (*Webb & Tierney, 1974*)

In organi isolati, non perfusi e ventilati con bassi valori di PEEP o senza PEEP, si verificavano sia una riduzione della compliance che un aumento di danni polmonari morfologicamente evidenti.

Utilizzando elevati volumi tidalici si assiste alla formazione di membrane ialine oltre ad una disomogeneità strutturale del polmone il quale si presenterà, in modo regionale, con aree sovradistese ed aree atelettasiche. (*Sandhar et al., 1988*)

Il ripetuto collasso delle vie respiratorie o l'atelettasia, portano ad un incremento dell'attivazione dei neutrofili, ancora prima che si sviluppi l'effettivo danno polmonare.

Anche la ventilazione a bassi volumi tidalici, porta allo stesso risultato, ma con meccanismi differenti.

I bassi volumi tidalici portano ad un danno polmonare causato prevalentemente dall'alternanza fra apertura e chiusura delle piccole vie aeree. (*Kalletet al., 2001*)

Il concetto di ipercapnia permissiva è stato sviluppato per evitare i danni causati da una ventilazione con volumi tidalici o pressioni troppo elevate.

Una elevata concentrazione di CO₂, a fine espirazione, (EtCO₂) può essere tollerata per evitare volutraumi o barotraumi, soprattutto nei pazienti pediatrici.

L'atelettasia contribuisce al progredire del danno polmonare per il legame che ha con lo stato infiammatorio che si crea nel polmone.

Esaminando le diverse strategie ventilatorie, è stato visto che sia in presenza che in assenza di danno polmonare, la riduzione della compliance polmonare, in assenza di PEEP è accompagnata da un incremento delle citochine infiammatorie, in particolar modo nei gruppi pretrattati con lipopolisaccaridi (*Tremblay et al., 1997*)

Negli studi in vivo il massimo incremento di citochine infiammatorie si verifica in soggetti ventilati con elevati volumi tidalici e valori pari a zero di PEEP.

Studi effettuati sui ratti, che non avevano danni polmonari, hanno evidenziato una minore sopravvivenza nei soggetti con PEEP pari a zero, oltre ad

un'alterazione ultrastrutturale del polmone, in particolare a livello dell'epitelio del microcircolo. (*Duggan et al., 2003*)

2.4 Prevenzione dell'atelettasia

Gli effetti avversi dell'atelettasia nell'uomo persistono anche nel periodo post operatorio e, dopo chirurgie importanti, l'atelettasia può persistere per due giorni. Spesso, comunque, è di tipo transitorio e la normale funzionalità polmonare si ristabilisce in breve tempo. (*Lindberg et al., 1992*)

Non è chiaro se l'atelettasia sia la causa di tutti gli eventi di ipossiemia post operatoria, comunque, sembra che prevenire la formazione di atelettasia nel periodo perioperatorio incrementi la riserva di ossigeno, riducendo potenzialmente le complicazioni postoperatorie. (*Magnusson & Sphan, 2003*)

L'alterazione della meccanica respiratoria, che si ha dopo chirurgie addominali e toraciche, ha delle implicazioni importanti sullo sviluppo di ipossiemia in quanto, tali chirurgie, riducono la capacità inspiratoria e, di conseguenza, anche la capacità vitale e la CFR.

Questi pazienti respirano rapidamente con bassi volumi tidalici e sono restii ad attuare respiri profondi. I pazienti che di solito presentano delle complicazioni respiratorie post operatorie sono quelli che hanno un forte decremento della CFR, della capacità vitale e della PaO₂. (*Ali et al., 1974*)

Un altro fattore di cui bisogna tenere conto è il dolore post operatorio ed il trattamento del dolore.

Il trattamento del dolore con oppioidi per via epidurale, rispetto al trattamento del dolore mediante la somministrazione di oppioidi per via sistemica contribuisce a dare una riduzione della formazione di atelettasia. (*Ballantyne et al., 1998*)

Un altro fattore da considerare, nella valutazione delle complicazioni polmonari post operatorie, sono le infezioni. Anestetici come alotano o anestesie totalmente intravenose fatte con la somministrazione di propofol, alfentanil e vecuronio, alterano la clearance muco ciliare anche nel periodo postoperatorio, favorendo l'insorgenza di infezioni. (*Konrad et al., 1998*)

Il desflurano, invece, aumenta la produzione di muco e questo, molto probabilmente, è dovuto alla sua probabile azione irritativa sulle vie aeree. (*Cervin et al., 1998*)

Atelettasia e polmonite, sono spesso concatenate perché i cambiamenti dovuti all'atelettasia predispongono alle infezioni polmonari e rappresentano la stragrande maggioranza delle complicazioni respiratorie che si possono verificare nel periodo post operatorio.

Pertanto risulta importante, per ridurre l'incidenza di tali complicazioni, la prevenzione o la riduzione dell'atelettasia. I meccanismi con cui attuare ciò sono diversi. (*Duggan et al., 2005*)

- *Prevenzione dell'insorgenza di atelettasia nei polmoni sani*

La ventilazione meccanica senza l'utilizzo di iperinsufflazioni periodiche, incrementa il fenomeno dell'atelettasia, ed è valutabile mediante la progressiva riduzione della compliance in corso di anestesia.

Attraverso l'esaminazione dell'ossigenazione arteriosa durante le anestesi generali è stato evidenziato un miglioramento di tale parametro dopo l'effettuazione di una manovra a capacità vitale. (*Duggan et al., 2005*)

Una manovra di reclutamento o di capacità vitale può abolire completamente l'atelettasia che si sviluppa dopo l'induzione di anestesia generale. Tale manovra consiste nel mantenere una pressione nelle vie aeree di 40 cm H₂O mantenuto per 15 secondi. (*Rothen et al., 1999*)

L'attuazione di una pressione delle vie aeree di 20 cm H₂O non ha influenza sull'atelettasia, mentre un pressione delle vie aeree di 30 cm H₂O riduce l'estensione dell'atelettasia, ma non la risolve completamente. (*Tusman et al., 1999*)

Più recentemente è stato dimostrato che basta mantenere la pressione di 40 cmH₂O solo 7 - 8 s per riespandere tutto il tessuto polmonare precedentemente collassato. (*Talab et al., 2009*) Questa manovra, non solo riduce l'atelettasia nelle scansioni TC, ma migliora anche l'ossigenazione. (*Rothen et al., 1999*)

La metodologia migliore per avere un incremento dell'ossigenazione ematica è l'associazione delle manovre di reclutamento e l'utilizzo della pressione positiva a fine espirazione. L'associazione di tali manovre consente di mantenere pervi gli alveoli altrimenti collassati, sia in ventilazione classica (*Duggan et al., 2005*) sia in corso di ventilazione monopolmonare. (*Magnusson & Sphan, 2003*)

Il solo utilizzo della PEEP a 5cmH₂O, senza il preventivo utilizzo di una manovra di reclutamento non ha effetto sull'ossigenazione ematica.

Inoltre non sono state evidenziate complicazioni polmonari legate a barotraumi o volutraumi come risultato delle iniziali elevate pressioni esercitate all'interno delle vie respiratorie. (*Duggan et al., 2005*)

L'applicazione di una PEEP di 10 cm H₂O mantiene anch'essa la pervietà degli alveoli, tuttavia, alcuni tipi di atelettasia, non possono essere trattati neanche con questo metodo. Ulteriori aumenti del livello di PEEP per riespandere i polmoni con atelettasia persistente non sono indicati in quanto lo shunt non è ridotto e l'ossigenazione arteriosa non migliora.

Lo shunt può essere spiegato con la redistribuzione del sangue verso le parti dipendenti del polmone e verso la zona residua di atelettasia polmonare che si ha a causa dell'aumento della pressione intratoracica dovuta all'applicazione della PEEP. (*West. et al., 1964*)

Inoltre l'aumento della pressione intratoracica ostacola il ritorno venoso e riduce la gittata cardiaca diminuendo ulteriormente la perfusione delle porzioni meglio ventilate del polmone.

In secondo luogo entro 1 minuto dopo l'interruzione della PEEP il polmone torna come era prima della sua applicazione. (*Hedenstierna et al., 1994*)

Tuttavia, l'applicazione della PEEP subito dopo una manovra a capacità vitale previene completamente il riformarsi dell'atelettasia, anche quando è usato ossigeno al 100%. (*Neumann et al., 1999*)

Durante l'induzione dell'anestesia, l'applicazione della PEEP (6 cm H₂O) può prevenire la formazione di atelettasia aumentando il periodo di apnea sicura al momento dell'intubazione .

(*Rusca et al., 2001*)

In medicina veterinaria secondo Staffieri e colleghi, nei cani la manovra di reclutamento determina risultati analoghi a quella riscontrata in medicina umana. L'uso di una manovra di reclutamento a 40cmH₂O, mantenuta per 20 secondi risulta essere efficace nella riespansione di tutte le aree atelettasiche. (*Staffieri et al., 2010*)

Ugualmente a quanto precedentemente dimostrato negli studi in umana, nei cani, con blocco neuromuscolare ventilati meccanicamente, è stato dimostrato che il metodo migliore per il trattamento dell'atelettasia consiste nell'associazione della manovra di reclutamento (40 cmH₂O per 20 sec) in associazione all'utilizzo di PEEP (a 5 cm H₂O).

Tale metodo nonostante il mantenimento di una FiO₂ del 100% contrasta la formazione di atelettasia ed è efficace per procedure superiori a 30 minuti, mentre la manovra di reclutamento associata alla sola riduzione di FiO₂ risulta efficace solo per 30 minuti.

La sola manovra di reclutamento non associata a PEEP o a riduzione di FiO₂ invece ottiene dei risultati solo per un brevissimo periodo di tempo e conferma la sua inutilità se non associata ad un'altra strategia. (*De Monte et al., 2013*)

Un metodo efficace di prevenzione consiste nel preservare la CFR durante l'induzione dell'anestesia.

Ciò può essere fatto, in pazienti esenti da patologie polmonari, con l'utilizzo di una pressione positiva continua (CPAP continuous positive airway pressure) durante l'induzione dell'anestesia e poi con l'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) di 6 cm H₂O.

In tali casi nonostante preossigenazione con 100% O₂, non si sono create aree di atelettasia dopo la fase di induzione. (*Rusca et al., 2003*)

Risultati simili sono stati osservati anche in pazienti obesi, il cui l'anestesia è stata indotta con preossigenazione del 100% di O₂ e CPAP / PEEP (*Coussa et al., 2004*)

Un altro modo per preservare la FRC potrebbe essere quella di mantenere il paziente in posizione supina durante l'anestesia (*Heneghan et al., 1984*) o mantenerne elevato il tono dei muscoli respiratori. (*Hedenstierna et al., 1994*)

Un altro fattore da considerare nell'ottica della riduzione delle complicazioni post operatorie dovute all'atelettasia è anche la post-ossigenazione. Utilizzare anche in questo caso una FiO₂ del 40% anziché del 100% per 10 - 15 minuti, associata ad una preventiva manovra a capacità vitale, prima dell'estubazione ha portato ad un miglioramento della PaO₂. (*Magnusson & Sphan., 2003*)

- *Prevenzione dell'atelettasia in polmoni patologici.*

L'utilizzo di elevati volumi tidalici, picchi pressori elevati, cicli di chiusura e riapertura delle vie respiratorie più piccole sono fattori deleteri durante la ventilazione di polmoni già danneggiati. L'uso di elevati o bassi volumi tidalici associato ad una PEEP risulta invece meno dannoso. (*Duggan et al., 2005*)

Sebbene la relazione pressione-volume nell'ARDS dipenda dall'eziologia, risulta più facile reclutare polmoni sani o con un lieve processo patologico, rispetto a quelli in cui ormai si è instaurato un danno importante.

Questo è legato al fatto che un polmone sano ha un'elevata compliance e la pressione da esercitare per la riapertura degli alveoli è bassa. Tale punto di riapertura cresce enormemente quando il danno polmonare si è instaurato e aumenta all'aumentare dell'estensione del danno.

La riduzione della compliance ottenuta, è pertanto alla base del processo fisiopatologico che si instaura in seguito al danno polmonare. Le cause di riduzione della compliance includono:

- il danno al surfattante, che esita nella formazione di aggregati di grandi dimensioni,
- l'inibizione diretta delle proteine plasmatiche essudate nello spazio alveolare,
- la progressione del danno polmonare causato dall'infiltrazione cellulare nell'alveolo e nell'interstizio polmonare.

Inoltre l'aumento delle resistenze vascolari che crescono di pari passo con il progredire del danno polmonare, contribuiscono ulteriormente a far diminuire la compliance polmonare. (*Duggan et al., 2005*)

Pertanto l'approccio dovrà essere diverso. In pazienti affetti da ARDS, con polmoni non atelettasici, l'utilizzo della manovra di reclutamento e l'applicazione della PEEP per mantenere aperti gli alveoli hanno mostrato un miglioramento dell'ossigenazione ematica e una riduzione della mortalità dai pazienti. (*Amato et al., 1998*)

Un'altra tipologia di gestione di tali pazienti può essere l'utilizzo di valori crescenti di PEEP da 0 a 20 cmH₂O.

Un simile approccio permette una migliore distribuzione dei gas all'interno del polmone, con una ventilazione più omogenea ed una riduzione delle porzioni di tessuto che si aprono e chiudono durante i cicli respiratori, in pazienti sedati e paralizzati con ARDS. (*Gattinoni et al., 1995*)

Il miglioramento della compliance polmonare che si ottiene con l'adozione della PEEP, permette un migliore accoppiamento della ventilazione – perfusione, rendendo ottimale lo scambio gassoso.

I pazienti con bassi livelli di CFR hanno la necessità di più elevati livelli di PEEP. (*Suter et al., 1975*)

Nei pazienti affetti da ARDS, che presentavano atelettasia persistente, l'utilizzo delle manovre di reclutamento a 40 cmH₂O e l'adozione di una strategia protettiva di ventilazione meccanica (a bassi volumi tidalici 6 ml/kg) non ha dimostrato un miglioramento dell'ossigenazione come si è avuto invece per quelli che avevano stadi iniziali di ARDS. (*Duggan. et al., 2005*)

Nei polmoni che presentano BPCO o malattie del collagene e fibrosi polmonare non si ha invece atelettasia, perché la perdita di tessuto polmonare elastico determina una minore riduzione della CFR durante l'anestesia. (*Gunnarsson et al., 1991*)

Tuttavia, lo scambio di gas è peggiore rispetto al polmone sano: sono presenti aree più estese con basso V/Q e l'atelettasia è comune nel periodo post-operatorio.

Nel paziente con fibrosi polmonare o malattie del collagene, l'elastanza del polmone è ridotta (diminuzione compliance) e la resistenza delle vie respiratorie è aumentata dal ridotto volume polmonare. Pertanto, la pressione di picco inspiratorio delle vie aeree deve essere elevata per ottenere un'adeguata ventilazione del paziente, oppure si può sopperire a ciò con una elevata frequenza respiratoria, valutando sempre, che il volume tidale risulti adeguato. (*Hedestierna, 2012*)

CAPITOLO 3

INDICI DI OSSIGENAZIONE

Il compito primario fisiologico del sistema cardiovascolare è di trasportare sufficiente ossigeno per rispondere alla domanda metabolica dell'organismo.

Quando il sistema cardiorespiratorio non è in grado di coprire adeguatamente la domanda metabolica si manifestano shock e ipossia tissutale.

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*)

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:
 - a- **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)
 - b- **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 FiO₂ non esita in un aumento di PaO₂ (pressione parziale di ossigeno ematico)
 - c- **Decremento della diffusione:** dovuto ad un danno a livello della membrana alveolare
- **Bassa FiO₂** (frazione di ossigeno inspirata): ad esempio in anestesia o ad alta quota (*Boag, 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, 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, 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 del 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 (reali e stimati) e gli indici di tensione di ossigeno. (Cane, 1988)

3.1 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 & Reinhart, 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 & Lachin, 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.

- **PaO₂**: 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 80 mmHg*, 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% O₂) la PaO_2 dovrà essere circa $21 \times 5 = 105$ mmHg, mentre, se respira 100% O₂, per esempio durante anestesia inalatoria, ci si deve aspettare $100 \times 5 = 500$ mmHg. (Bufalari & Lachin, 2012)
- **PaCO₂**: 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 & Breen, 2000) La pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue è pertanto un valore rappresentato dal bilancio fra la sua produzione e la sua eliminazione. (Proulx, 1999)
La quota ematica di CO₂ 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, 2010)
- **SaO₂**: 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 (Thawley & Waddell, 2013).
La saturazione dell'emoglobina la possiamo distinguere in tre comparti: saturazione dell'emoglobina arteriosa (SaO_2) saturazione emoglobina venosa (SvO_2) e mista (Sv'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 ($\text{HbO}_2 + \text{Hb}$)

$$\text{SaO}_2 = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb})$$

L' SaO_2 ha uno stretto rapporto con la PaO_2 , rapporto ben rappresentato dalla curva di dissociazione dell'emoglobina. (*Proulx, 1999*)

Il pulsossimetro è uno strumento che basa la sua misurazione sulla capacità dell'emoglobina di assorbire lunghezze d'onda diverse in funzione della quantità di ossigeno che è riuscita a legare e valuta la saturazione dell'emoglobina esclusivamente arteriosa.

L'emoglobina ridotta (Hb) assorbe lunghezze d'onda della regione del rosso (660 nm); l'emoglobina ossigenata o ossiemoglobina (HbO_2) assorbe la luce della regione dell'infrarosso (lunghezza d'onda >810 nm).

Mediante analisi spettrofotometrica, il pulsossimetro misura in maniera indiretta, non invasiva continua e in tempo reale la saturazione arteriosa di ossigeno dell'emoglobina (SaO_2), esprimendola come percentuale di molecole di emoglobina nel sangue arterioso saturate di ossigeno (HbO_2).

Il monitoraggio pulsossimetrico permette di andare a valutare la luce emessa alle due differenti lunghezze d'onda, provocato solo ed esclusivamente dal sangue arterioso pulsatile; per questo motivo si usano termini come ossimetria pulsatile o pulsossimetro invece di ossimetria o ossimetro, e l'abbreviazione SpO_2 al posto di SaO_2 .

Gli errori di valutazione a cui si può andare in contro applicando tale metodologia di misurazione possono essere dovuti a:

- a - presenza di altri tipi di emoglobina;
- b- movimento del soggetto;
- c - artefatti causati dalla presenza della luce ambientale;
- d - riduzione del flusso ematico;
- e - pigmentazione della cute;

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 & Lachin, 2012*).

Per valori di $\text{PaO}_2 > 90$ mmHg si ottiene una SaO_2 prossima al 100%, e ciò significa che, somministrando miscele inspiratorie con percentuali di ossigeno elevate (anche se di poco superiori al 30%), le informazioni fornite dalla pulsossimetria non assumono più un grande significato clinico, perché i valori di SaO_2 , a questo punto, diventano indipendenti e non più correlati a quelli della PaO_2 .

Quindi, se in corso di anestesia, in un paziente che inspira una miscela ricca di ossigeno, il pulsossimetro segnala un improvviso calo della saturazione arteriosa, si tratta verosimilmente di cattiva lettura da parte dello strumento.

Al contrario, un'improvvisa desaturazione in un paziente che respira aria ambiente (FiO_2 21%) deve mettere immediatamente in allarme.

Il pulsossimetro risulta, pertanto, un monitoraggio importante in quelle situazioni in cui il paziente respira aria ambiente (PaO_2 non superiore a 90mmHg).

In un paziente che respira aria ambiente il pulsossimetro darà valori di SpO_2 attorno al 97% e, in tale situazione, un'improvvisa alterazione degli scambi ventilatori farà diminuire rapidamente i valori di PaO_2 e di conseguenza si avrà una riduzione del suo valore in percentuale.

Al contrario, un paziente ventilato per qualche minuto con FiO_2 100% potrà restare in apnea anche per 2-3 minuti prima che il pulsossimetro possa evidenziare segni di desaturazione (*Lachin A, 2012*).

I valori di saturazione arteriosa forniti dal pulsossimetro sono da considerare normali quando compresi tra il 95 e il 100%. Valori <90% sono indice di ipossiemia. La cianosi delle mucose si osserva solitamente quando la saturazione arteriosa scende a valori prossimi al 70%. (*Bufalari & Lachin, 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. (*Tortoriello, 2005*)

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 & Reinhart, 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 & Reinhart, 2006*).

Generalmente i valori del sangue venoso centrale danno valori inferiori rispetto a quello venoso misto (*Bloos & Reinhart, 2006*).

Il valore della saturazione dell'ossigeno viene immessa nella formula per la misurazione dello shunt.

Generalmente la conoscenza della saturazione arteriosa non altera in modo molto significativo tale formula, lo fa solo quando il cambiamento della saturazione (SaO_2) viene rilevata mediante l' SpO_2 , ovvero mediante il metodo pulsossimetrico.

In questo caso il minimo cambiamento rilevato dalla macchina (1%) esita in un cambiamento significativo della PaO_2 e conseguentemente del calcolo del CaO_2 . (Hope et al., 1995).

Inoltre il rapporto fra SaO_2 e shunt sembra non essere influenzato dai cambiamenti in FiO_2 , cosa che invece succede per gli indici di tensione di ossigeno (Dean et al., 1985).

- **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 ed è per questo motivo che viene definita pressione parziale di fine espirazione della CO_2 ($PEtCO_2$) o, più semplicemente, come end-tidal della CO_2 ($EtCO_2$).

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

Nella capnografia, le percentuali variabili di CO_2 registrate durante l'intero atto respiratorio vengono rappresentate sotto forma di un grafico definito "tracciato capnografico".

Le informazioni che il monitoraggio capnografico permette di visualizzare sono:

- tracciato capnografico;
- valori di CO_2 di fine espirazione ($EtCO_2$);
- valori della frazione di CO_2 eventualmente inspirata ($FiCO_2$);
- numero di atti respiratori/minuto;
- eventuale stato di apnea

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 & Lachin, 2012.*)

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

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

La conoscenza della FiO₂ è importante in quanto è implicata nella saturazione dell'ossigeno SaO₂ (*Bufalari & Lachin, 2012*), permette la variazione della pressione parziale di ossigeno a livello ematico (PaO₂) 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 FiO₂ inoltre, favoriscono la formazione di atelettasia da riassorbimento in corso di anestesia che si traduce in un aumento della quota di shunt. (*Maulen-Radovan et al., 1999*)

- **Rapporto fra spazio morto fisiologico e volume tidalico (VD/VT)**

Il rapporto fra spazio morto fisiologico ed il volume tidalico è una misurazione effettuata routinariamente nei soggetti che sono affetti da patologie che colpiscono l'apparato respiratorio. (*Raymond, 1978*)

Tale rapporto può essere determinato mediante la seguente formula:

$$VD/VT = (PaCO_2 - EtCO_2) / PaCO_2$$

Dove

VD = spazio morto fisiologico

VT = volume tidalico

PaCO₂ = pressione parziale della CO₂ a livello ematico

EtCO₂ = end tidal della CO₂

In soggetti normali, a riposo, il rapporto VD/VT normale è sotto lo 0,30 e la differenza fra EtCO₂ e PaCO₂, ugualmente risulta bassa.

Allo stesso modo, in pazienti dove i valori di ventilazione e perfusione sono relativamente uniformemente distribuiti la PCO₂ nel sangue venoso misto che deriva da queste zone del polmone non è superiore alla PAO₂ nelle diverse unità del polmone.

Quando invece si ha una patologia a livello polmonare i valori di VD/VT possono risultare molto elevati e anche la discrepanza fra PaCO₂ e EtCO₂, e la loro differenza subirà un aumento. (*Yamanaka & Sue, 1987*)

La determinazione di tale gradiente è stata proposta per ridurre gli errori nella valutazione dello shunt, ma senza alcun risultato. (*Hope et al., 1995*)

3.2 Indici di tensione di ossigeno (OTI oxygen tension index)

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, tra questi i più utilizzati al momento sono:

- **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, 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 15mmHg 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. (*Bufalari & Lachin, 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, 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 FiO_2 , SaO_2 (saturazione dell'ossigeno arterioso) e SvO_2 (saturazione dell'ossigeno venoso) (Cane, 1988) e, come si nota anche dalla sua equazione, tiene conto dei cambiamenti in $PaCO_2$, 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 FiO_2 .

Il suo valore normale in pazienti sani che respirano aria ambiente si aggira attorno ai 10- 15mmHg, ma aumenta fino a 100 mmHg quando tali soggetti ricevono una FiO_2 del 100%.

Questo potrebbe essere riconducibile al maggior tempo necessario per equilibrare la pressione dell'ossigeno alveolare con quello alla fine dei capillari polmonari con la creazione di un difetto di diffusione relativo; o per perdite PO_2 (a causa della grandezza del gradiente di pressione parziale) durante la raccolta, la conservazione e l'analisi dei campioni di sangue. In alternativa, questo potrebbe essere attribuibile alla formula stessa, che calcola una differenza (sottrazione) invece di un rapporto (Araos et al., 2012).

Il gradiente di tensione alveolo arterioso aumenta linearmente con la FiO_2 fino a valori della FiO_2 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 pressione parziale ossigeno arterioso e pressione parziale ossigeno alveolare (PaO_2/PAO_2)**

Rispetto al gradiente alveolo arterioso, il rapporto fra PaO_2 e PAO_2 è relativamente indipendente dal rapporto con la FiO_2 .

Questo indice ha una maggiore affidabilità quando i livelli di FiO_2 sono inferiori al 55% o quando la PaO_2 è inferiore a 100mmHg associata ad una FiO_2 maggiore del 30%.

Le anomalie negli scambi gassosi, secondari ad un vero shunt intrapolmonare, ovvero per quei valori dove il rapporto ventilazione perfusione è uguale a zero, sono meglio quantificate da tale rapporto rispetto alle aree di shunt dove si ha solo un basso rapporto fra ventilazione e perfusione, ovvero dove tale rapporto è inferiore a 1 ma maggiore di zero.

Anche questo indice risulta pertanto inadeguato come indicatore dello shunt globale.

Anche in questo caso infatti l'indice è sottoposto alle assunzioni che devono essere fatte per calcolare la PAO_2 . (Cane, 1988)

- **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, 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, 2010)

Vi è infatti una buona correlazione di questo indice in soggetti che presentano frazioni reali di shunt superiori 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. (<http://www.ventilab.org/tag/ards/page/2/>)

Il rapporto $\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$ è inoltre quello fra gli indici di tensione di ossigeno che manifesta la maggior correlazione con Qs/Qt 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, il 75% al 87%) dei cambiamenti osservati in $\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$, potrebbe essere spiegato da cambiamenti Qs/Qt (*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 $\text{PiO}_2/\text{FiO}_2$ 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 Qs/Qt in tutti i casi (*Kathirgamanathan et al., 2009*)

- **Indice respiratorio [$\text{RI} = \text{P(A-a)O}_2 / \text{PaO}_2$]**

L'indice respiratorio varia in modo non lineare con la FiO_2 , diventando grande quando la FiO_2 è tra il 60 e il 90%.

Anche in questo caso negli studi effettuati su modelli polmonari ipotetici al computer, hanno evidenziato che l'indice respiratorio è relativamente non influenzato da cambiamenti di FiO_2 quando questa assume dei valori elevati (70- 90%) e nelle configurazioni dove le zone di vero shunt sono ampie, ma varia molto in questo range di FiO_2 nei modelli polmonari dove le frazioni di vero shunt sono poco estese.

L'RI decresce linearmente con il decremento della PaCO_2 ed è l'indice di tensione di ossigeno più variabile in caso di variazione della concentrazione di emoglobina [Hb] (*Kathirgamanathan et al., 2009*)

L'indice respiratorio è stato introdotto per minimizzare gli errori causati dal gradiente alveolo arterioso.

Tale indice, migliora infatti la predizione dello shunt, ma risulta comunque inaffidabile. (Cane, 1988)

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 PaCO₂ 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 PaO₂/FiO₂, così come avviene nella 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)

3.3 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, 1988)

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

La quota di shunt intrapolmonare aumenta in modo significativo in diverse patologie di tipo polmonare, nei pazienti critici e anche in pazienti con polmoni normali 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:

$$Q_s/Q_t = (C_c'o_2 - C_{aO_2}) / (C_c'o_2 - C_v'o_2)$$

Dove:

- $C_{c'o_2}$ è il contenuto di ossigeno idealmente presente alla fine dei capillari polmonari
- C_{aO_2} è il contenuto di ossigeno arterioso sistemico
- $C_v'o_2$ è il contenuto di ossigeno nel sangue venoso misto

Mentre i valori di $C_{c'o_2}$ e C_{aO_2} possono essere misurati o calcolati mediante un metodo poco invasivo, la $C_v'o_2$ 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 area con un basso rapporto ventilazione perfusione, sia quello 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:

$$C_c'o_2 = [Hb * 1,34 * S_c'O_2] + (0,0031 * P_c'O_2)$$

$$C_{aO_2} = [Hb * 1,34 * S_a'O_2] + (0,0031 * P_a'O_2)$$

$$C_v'o_2 = [Hb * 1,34 * S_v'O_2] + (0,0031 * P_v'O_2)$$

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

$P_c'O_2$ 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

P_{vO_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'o₂, 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'o₂, 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.

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

Dove

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

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

(*Briganti et al., 2015*)

Dove:

SpO₂ è la percentuale di saturazione dell'ossigeno

Hb è la concentrazione di emoglobina

Cc'o₂ il contenuto capillare di ossigeno

CaO₂ 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, 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 4

STUDIO CLINICO

4.1. Introduzione

L'atelettasia polmonare è un fenomeno che si verifica nell'80% degli animali che sono sottoposti ad anestesia e si verifica prevalentemente nella parti dipendenti dei polmoni e nelle porzioni vicine al diaframma (*Duggan et al., 2005*) interessando il 15 – 20 % del tessuto polmonare vicino al diaframma ed circa il 10 % del tessuto polmonare totale. (*Magnusson&Sphan, 2003*)

Lo sviluppo di atelettasia si verifica sia in pazienti mantenuti con l'anestesia gassosa che endovenosa, sia in pazienti in ventilazione spontanea che in ventilazione meccanica. (*Standberg et al., 1986*)

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*)

Lo sviluppo di atelettasia comporta riduzione della compliance polmonare, diminuzione dell'ossigenazione ematica, aumento delle resistenze vascolari, sviluppo di un danno polmonare,effetti che persistono nel periodo post operatorio con un impatto più o meno importante sui pazienti ricoverati. (*Duggan et al., 2005*)

La misurazione della quota di shunt, causata dall'atelettasia, può essere fatta mediante un prelievo ematico di sangue venoso misto a livello dell'arteria polmonare e di sangue arterioso periferico. Questo duplice prelievo permette la determinazione della quota di shunt attraverso l'applicazione della formula di Berggren. (*Peytonet al.,2004*)

Il posizionamento di un catetere in arteria polmonare può essere causa di alcune complicanze quali rottura dell'arteria polmonare, puntura dell'arteria carotidea, ematoma, pneumotorace e aritmie cardiache. (*Osborne,1989*)

Lo studio degli indici di tensione di ossigeno e degli indici basati sul contenuto di ossigeno sono stati, pertanto, proposti come alternativa alla diretta misurazione dello shunt in modo da evitare tale cateterizzazione. (*Cane, 1988*)

L'ipotesi è che ci sia una correlazione fra gli indici di ossigenazione misurati mediante emogasanalisi e l'atelettasia polmonare valutata tramite TAC.

4.2 Scopo del lavoro

Valutare nei pazienti anestetizzati, che respirano una frazione di ossigeno inspirato di 0,1%le variazioni nello stato di ossigenazione mediante emogasanalisi, misurando poila correlazione di questi con il grado di atelettasia polmonare,ottenutotramiteesame TAC del torace.

4.3 Materiali e Metodi

Lo studio è stato effettuato presso l'Ospedale Didattico Veterinario "M. Modenato" della Facoltà di Medicina Veterinaria di Pisa su soggetti di proprietà pervenuti presso la struttura per studi diagnostici.

I cani al loro arrivo sono stati sottoposti alla visita clinica e alle indagini di laboratorio comprendenti emocromo, profilo biochimico di base, profilo coagulativo ed emogasanalisi arterioso.

I criteri di inclusione nello studio hanno previsto l'arruolamento di canidi qualsiasi razza, con peso superiore ai 10 kg, che richiedevano uno studio radiografico e/o una TAC total body e che fossero esenti da patologie toraciche e polmonari conclamate.

I cani dovevano appartenere alla classe di rischio anestesilogico I o II della classificazione ASA (American Society of Anesthesiologists).

ASA I= Animali che non presentano malattie organiche, o con patologie localizzate senza ripercussioni sistemiche (chirurgia elettiva).

ASA II=Animali con lievi o modici disturbi sistemici, associati o no al problema chirurgico che alterano poco l'attività normale e l'equilibrio fisiologico generale.

Tutti i proprietari hanno firmato il consenso alla procedura richiesta per l'arruolamento dei soggetti nello studio.

Per prima cosa è stata applicata un'agocannula nell'arto anteriore a livello della vena cefalica. Una volta ottenuto l'accesso venoso è stata collegata una flebo di *Sodio cloruro 0,9%* da 500 ml o di *Ringer lattato* da 500 ml ed è stata iniziata la fluidoterapia alla velocità di 5ml/kg/h. Applicato il monitoraggio elettrocardiografico l'animale è stato preossigenato con O₂ al 100% con tecnica flow-by.

I soggetti sono stati premedicati per via endovenosa mediante l'utilizzo di 5mcg/kg di fentanyl ed è stato utilizzato come farmaco induttore il propofol al 1%.

A questo punto è stata effettuata l'intubazione del soggetto, procedura che è stata effettuata con tracheotubo di dimensioni idonee al paziente.

Il tracheotubo è stato opportunamente bloccato con filo per evitare spostamenti durante l'anestesia e cuffiato, l'animale è stato poi collegato alla macchina anestesilogica con l'erogazione di solo O₂ al 100%. L'anestesia del paziente è stata mantenuta con erogazioni di percentuali variabili di isofluorano.

Successivamente, è stata applicata un'agocannula arteriosa a livello dell'arteria metatarsale dorsale previa tricotomia, preparazione del campo operatorio con alcool e betadine (3 passaggi per ciascuno, alternativamente come di routine). L'accesso arterioso ha permesso, durante l'esame diagnostico, di avere informazioni riguardo la pressione arteriosa di tipo invasivo (IBP) e l'effettuazione di prelievi arteriosi seriali. L'animale è stato posizionato nel decubito dorsale o sternale a seconda della necessità ed è stata effettuata una prima scansione toracica entro 10 minuti dall'induzione del soggetto ed una seconda scansione toracica dopo almeno 20 minuti dalla prima.

Le scansioni sono state definite in base ai tempi(T) in:

- T0 = prima scansione
- T1 = seconda scansione

In corrispondenza di tali scansioni sono state effettuate le indagini emogasanalitiche previo prelievo arterioso.

Il prelievo arterioso è stato eseguito mediante l'utilizzo di siringhe da 1 ml preventivamente eparinizzate. Il campione di sangue è stato immediatamente analizzato ed è stato corretto in base alla temperatura corporea del soggetto.

Durante il corso di tutta la procedura sono stati monitorati FC, SPO₂, EtCO₂, PAM e temperatura corporea del soggetto.

I soggetti sono stati sottoposti a ventilazione assistita o spontanea durante il corso di tutta la procedura. Le scansioni polmonari sono state ottenute con il soggetto in apnea.

Gli indici di ossigenazione presi in considerazione sono stati i seguenti:

SpO₂: percentuale di saturazione dell'ossigeno determinata

PaO₂: pressione parziale di ossigeno a livello ematico

PaCO₂: la pressione parziale dell'anidride carbonica ematica

EtCO₂: end-tidal dell'anidride carbonica

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

F-shunt: frazione di shunt calcolato tramite la seguente formula:

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

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

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

PAO₂: pressione parziale di ossigeno alveolare calcolato tramite la seguente formula:

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

Cc'o₂: contenuto capillare di ossigeno calcolato tramite la seguente formula:

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

CaO₂: contenuto arterioso di ossigeno calcolato tramite la seguente formula:

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

VD/VT: rapporto fra spazio morto fisiologico e volume tidalicocalcolato tramite la seguente formula:

$$VD/VT = (PaCO_2 - EtCO_2) / PaCO_2$$

Il grado di areazione polmonare è stato valutato attraverso scansioni polmonari effettuate utilizzando il metodo analitico ROI (Region of interest).

Tale analizzatore permette di determinare la media della densità del parenchima polmonare nella regione polmonare selezionata usando come unità di misura l'Hounsfield Unit (HU).

Lo studio è stato condotto mediante la determinazione di tre sezioni standard:

- lobi apicali: sezione a livello della terza costa
- lobi medi: sezione a livello della quinta costa
- lobi caudali: sezione a livello del sesto spazio intercostale.

I campi polmonari a livello delle sezioni standard sono stati suddivisi in dorsali e ventrali, sinistri e destri.

Le regioni sono state così identificate: aree iperinsufflate (ovvero con densità da -1000 a -901 HU), aeree normoareate (da -900 a -501 HU), aree poco areate (da -500 a -101 HU), aree non areate (da -100 a +100 HU).

4.4. Analisi statistica

I dati sono stati valutati per la distribuzione normale mediante il test di D'Agostino & Pearson. I dati parametrici sono espressi con media e deviazione standard, mentre quelli non parametrici con mediana e range. Le differenze dei parametri nel tempo sono state analizzate con l'ANOVA ad una via per dati ripetuti con un test di Tukey come post hoc. I dati ricavati dall'analisi del ROI tra i tempi T0 e T1 sono stati esaminati mediante T-test di Student per dati appaiati. Sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$.

4.5 Risultati

Nello studio sono stati arruolati 20 cani. Il peso medio e l'età dei soggetti è risultato 29,4 kg e 5 anni, rispettivamente.

Per i parametri clinici di frequenza cardiaca (FC), pressione arteriosa media (PAM) ed EtCO₂, registrati durante la procedura diagnostica, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nei tempi monitorati (grafico 4.1, 4.2 e 4.3).

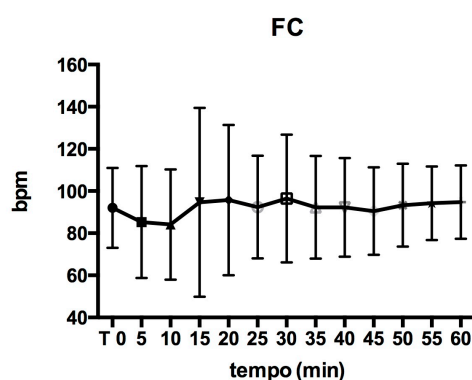


Grafico 4.1: valori medi e deviazione standard di FC durante la procedura diagnostica.

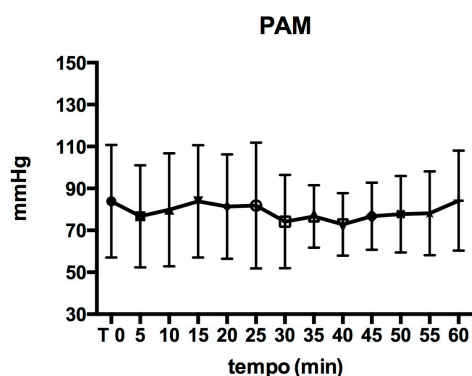


Grafico 4.2: valori medi e deviazione standard di PAM durante la procedura diagnostica.

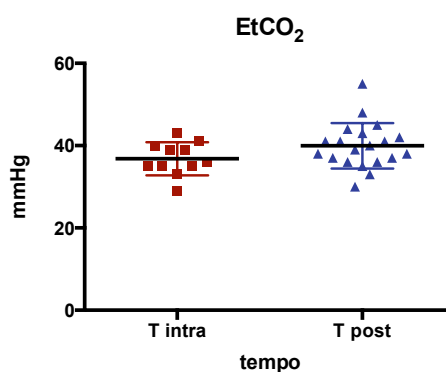


Grafico 4.3: valori medi e deviazione standard di EtCO₂ registrati durante la procedura diagnostica.

Per quanto riguarda i dati relativi all'emogasio sono state evidenziate differenze significative tra i tempi per i seguenti parametri: pH, PaCO₂, PaO₂, Hb edSpO₂, (grafici 4.4-4.8)

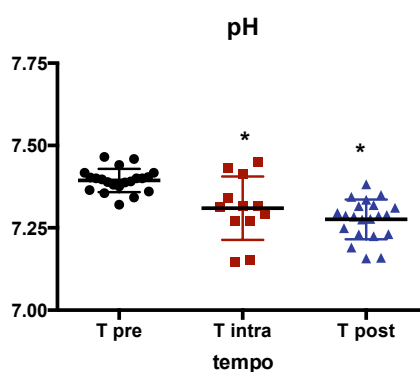


Grafico 4.4: Valori medi e deviazione standard del pH nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

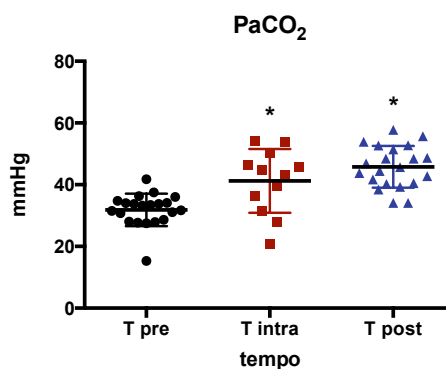


Grafico 4.5: Valori medi e deviazione standard di PaCO₂ nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

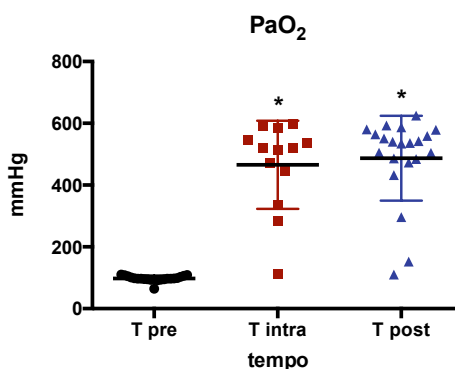


Grafico 4.6: Valori medi e deviazione standard di PaO₂ nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

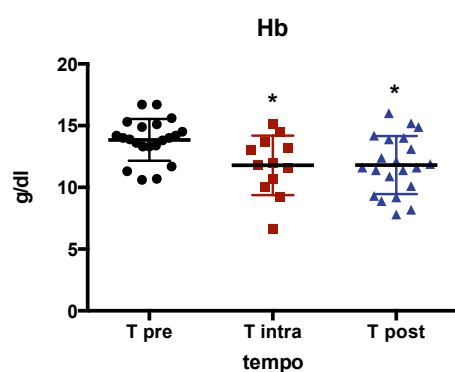


Grafico 4.7: Valori medi e deviazione standard di Hb nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

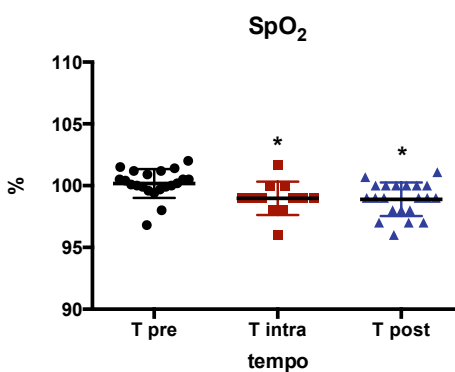


Grafico 4.8: Valori medi e deviazione standard di SpO₂ nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

L'analisi statistica degli indici di ossigenazione ha evidenziato differenze significative tra i valori registrati a Tpre vs quelli di Tintra e Tpost solo per l'F-shunt, per il gradiente alveolo-arterioso [P(A-a)O₂], della pressione parziale di ossigeno alveolare (PAO₂), (grafici 4.9-4.11).

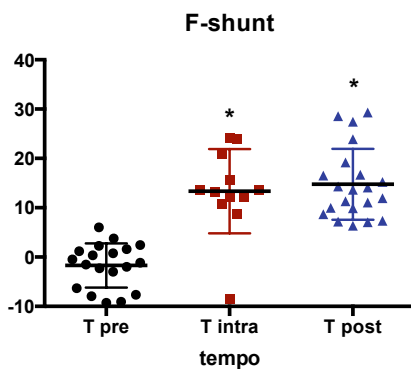


Grafico 4.9: Valori medi e deviazione standard di F-shunt nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

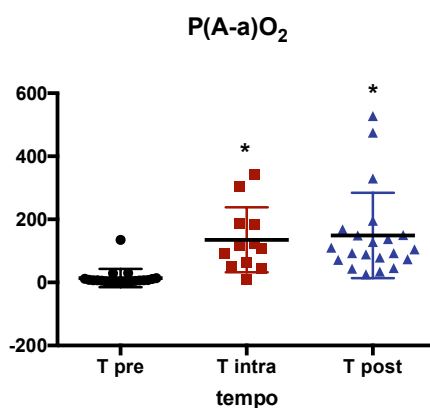


Grafico 4.10: Valori medi e deviazione standard del gradiente alveolo-arterioso nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

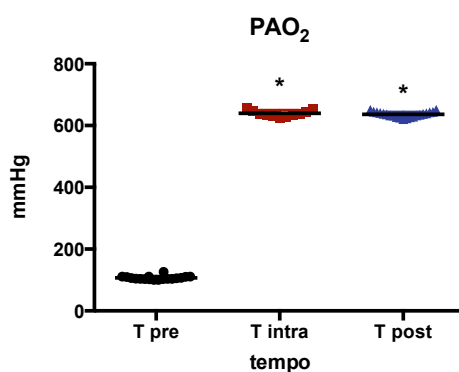


Grafico 4.11: Valori medi e deviazione standard della pressione alveolare di ossigeno (PAO₂) nei tre tempi presi in considerazione nello studio; * differenza significativa vs Tpre.

Non sono state evidenziate differenze significative per gli altri indici indagati (grafici 4.12-4.14)

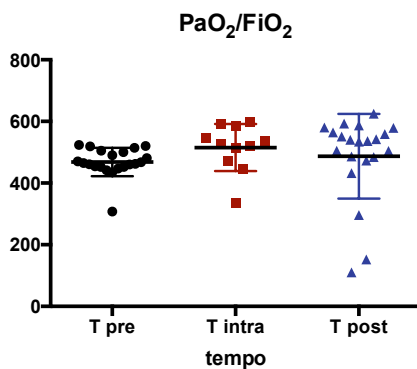


Grafico 4.12: Valori medi e deviazione standard del rapporto PaO_2/FiO_2 nei tre tempi presi in considerazione nello studio.

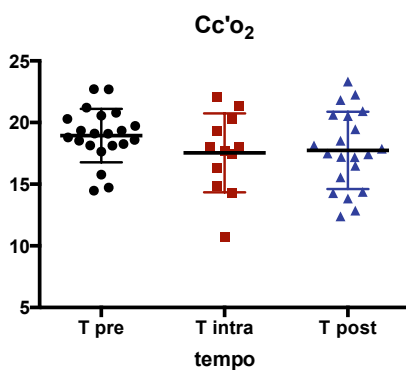


Grafico 4.12: Valori medi e deviazione standard del contenuto di ossigeno capillare ($Cc'O_2$) nei tre tempi presi in considerazione nello studio.

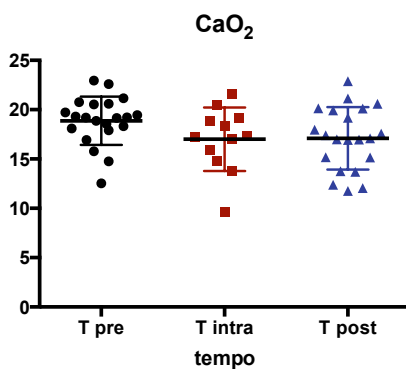


Grafico 4.13: Valori medi e deviazione standard del contenuto di arterioso ossigeno (CaO_2) nei tre tempi presi in considerazione nello studio.

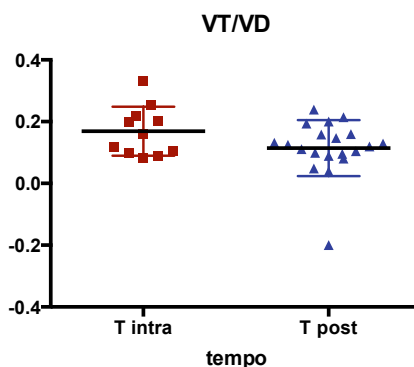


Grafico 4.14: Valori medi e deviazione standard del rapporto fra spazio morto fisiologico e volume tidaliconeidue tempi in cui i soggetti risultavano intubati.

Infine l'analisi statistica dei valori di ROI ha evidenziato differenze significative tra tutti i valori registrati a T0 vs quelli registrati a T1 per tutte le sezioni apicali e medie, mentre per la sezione caudale è risultata significativa la differenza della sezione sx dorsale (grafico 4.15)

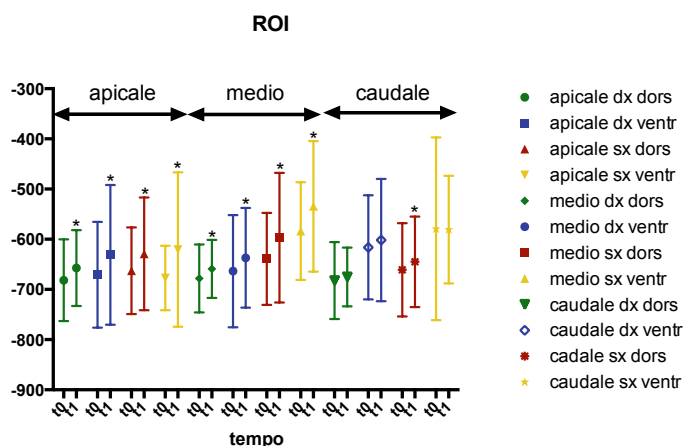


Grafico 4.15: Valori medi e deviazione standard del ROI individuato per le sezioni apicale, mediae caudale a T0 e a T1; * differenza significativa vs T0.

4.6. Discussione

Nel presente studio clinico le variazioni nell'ossigenazione ematica, ottenute mediante emogasanalisi arteriosa sono state esaminate mediante alcuni indici di ossigenazione ematica e comparate con i risultati ottenuti dall'esame TAC del torace avvalendosi dello studio ROI (Region of interest). Dallo studio è emerso che l'F-shunt è l'indice che clinicamente fornisce le informazioni più attendibili, in confronto alle variazioni riscontrate all'esame TAC.

Secondo gli studi di Cane e colleghi, eseguiti in medicina umana in pazienti gravemente malati, l'utilizzo degli indici di tensione di ossigeno come sostituti del calcolo dello shunt risultano non idonei. Tuttavia hanno trovato un'adeguata

correlazione fra la stima dello shunt intrapolmonare individuato mediante la formula dell'F-shunt e lo shunt calcolato con la formula di Berggren (*Cane et al., 1988*)

Studi più recenti eseguiti da Kathirgamanatan e colleghi, su modelli computerizzati, hanno dimostrato che lo shunt stimato risulta essere l'indice che maggiormente si correla con lo shunt calcolato. (*Kathirgamanatan et al., 2009*)

In medicina veterinaria la corrispondenza fra gli indici di tensione di ossigeno, shunt stimato e shunt calcolato è stato indagato sulla specie ovina da Araos e colleghi.

Araos e colleghi hanno eseguito lo studio su un gruppo di 6 ovini adulti di sesso femminile, posti in anestesia generale e ventilati meccanicamente.

Tale studio ha dimostrato l'esistenza di una elevata correlazione fra la variazioni della frazione di shunt calcolato con la frazione di shunt stimato, anche variando le percentuali di frazione di ossigeno inspirato, mentre ha trovato una scarsa correlazione con gli indici di tensione di ossigeno. (*Araos et al., 2012*)

Uno studio simile è stato eseguito nella specie equina. Briganti e colleghi hanno dimostrato l'esistenza di una rilevante connessione fra le variazioni dello shunt stimato e dello shunt calcolato. In questo lavoro, come nei precedenti, è stata riscontrata una scarsa correlazione con gli indici di tensione di ossigeno. (*Briganti et al., 2015*)

Il presente studio ha voluto valutare l'efficacia della formula dello shunt stimato e gli indici di tensione di ossigeno nella specie canina. Le valutazioni sono state fatte prendendo come punti di riferimento tre tempi standard: Tpre animale sveglio, Tintra animale intubato da 10 minuti, Tpost animale intubato da almeno 20 minuti.

I risultati ottenuti hanno evidenziato differenze significative fra il Tpre rispetto a Tintra e Tpost per i diversi parametri analizzati.

I parametri emogasanalitici in cui sono state riscontrate differenze significative sono stati:

- pH: nel corso dell'anestesia è stata riscontrata una progressiva acidificazione ematica, dato correlabile con l'aumento della PaCO₂.

La variazione del pH è legata alla concentrazione di ioni idrogeno nel sangue. La concentrazione di ioni idrogeno nel sangue è direttamente proporzionale al quantitativo di PaCO₂ nel sangue ed inversamente proporzionale alla concentrazione di ioni bicarbonato. (*Atkins et al., 1969*)

Si parla di acidosi respiratoria quando si hanno valori di pH inferiori a 7,38 e valori di PaCO₂ maggiori di 42 mmHg. Secondariamente a ciò si avrà una risposta adattativa di tipo metabolica, in modo da riportare i valori di pH a valori normali. Tale risposta sarà completa solo in 2-5 giorni con un aumento di ioni bicarbonato di 1mmol/litro (in caso di acidosi respiratoria acuta) o di 4-5 mmol/litro (in caso di acidosi respiratoria cronica) per ogni aumento di PaCO₂ di 10 mm Hg oltre i 40 mm Hg. (*Berend et al., 2014*)

- PaCO₂: è stato evidenziato un aumento di tale parametro in corso di anestesia probabilmente riconducibile ad una ventilazione inadeguata sebbene non siano state riscontrate differenze significative nei valori di EtCO₂.
Ciò risulta essere in disaccordo con quanto riportato in letteratura. La maggior parte degli studi effettuati in medicina umana hanno evidenziato una buona correlazione fra questi due parametri, sia in soggetti adulti (Lee et al., 2009) sia in pazienti pediatrici. (Metha et al., 2014) Nei pazienti sani, in condizioni ventilatorie e di campionamento dei gas adeguate, la differenza tra EtCO₂ e PaCO₂ è di circa ± 5 mmHg (EtCO₂ < PaCO₂). 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. (Bufalari & Lachin, 2012.) Nello specifico la presenza di shunt causa un aumento dello spazio morto fisiologico. Quando l'aumento dello spazio morto fisiologico è tale che meno della metà del volume corrente totale è coinvolto negli scambi gassosi si ha un aumento della differenza tra PaCO₂ ed EtCO₂. (Marino, 2008)
Un'altra valida motivazione a tale innalzamento può essere relativa al fatto che il campione arterioso è stato ottenuto immediatamente dopo l'esecuzione della scansione TAC in apnea, provocando un aumento della PaCO₂, mentre l'aumento della EtCO₂ può non essere stato identificato immediatamente per un ritardo della registrazione proprio per lo stato di apnea.

- PaO₂ l'aumento significativo di tale parametro, come riportato in letteratura (Lachin, 2012), risulta essere legato all'aumento della frazione di ossigeno inspirato che è stato somministrato ai nostri pazienti nel corso dell'anestesia.
Come regola generale, la PaO₂ deve essere almeno 4-5 volte la percentuale di ossigeno inspirato, ciò significa che quando l'animale respira aria ambiente (21% O₂) la PaO₂ dovrà essere circa $21 \times 5 = 105$ mmHg, mentre, se respira 100% O₂, come in questo studio, ci si deve aspettare $100 \times 5 = 500$ mmHg. (Bufalari & Lachin, 2012)

- Hb: è stata riscontrata una sua riduzione nel corso dell'anestesia, dato compatibile con l'emodiluzione, causato dalla fluidoterapia. Nel corso di tutta la procedura è stata mantenuta una infusione endovenosa di Ringer Lattato, alla velocità di 5 ml/kg/h.
Ciò risulta in accordo con gli studi effettuati da Valverde e colleghi, i quali hanno valutato le conseguenze della fluidoterapia in cani a diversi piani anestesiológicos. Essi hanno riscontrato un decremento di 4 punti percentuali nei soggetti trattati con una fluidoterapia di 1ml/kg/min (60 ml/kg/h) per 45

minuti, indipendente dalla profondità del piano anestesiológico. (*Valverde et al., 2012*)

- SpO₂: è stata riscontrata una riduzione significativa della percentuale di saturazione dell'emoglobina, rilevazione discordante rispetto a quanto riportato in letteratura dove è dimostrata l'esistenza di un rapporto di crescita lineare fra SpO₂ e PaO₂ (*Lachin, 2012*). Tale discordanza rispetto ai dati usuali può essere riconducibile al metodo di rilevazione usato: metodopulsossimetrico.

Le misurazioni pulsossimetriche per valori di PaO₂>90 mmHg rilevano una SpO₂ prossima al 100%, e ciò significa che, somministrando miscele inspiratorie con percentuali di ossigeno elevate, le informazioni fornite non assumono più un grande significato clinico, perché i valori di SpO₂, a questo punto, diventano indipendenti e non più correlati a quelli della PaO₂. (*Boag, 2010*). Gli errori di valutazione a cui si può andare incontro applicando tale metodologia di misurazione possono essere dovuti inoltre a: presenza di altri tipi di emoglobina, artefatti causati dalla presenza della luce ambientale, riduzione del flusso ematico, pigmentazione della cute, artefatti causati da movimento. (*Lachin, 2012*). Spesso il posizionamento del paziente nella TAC non permetteva il posizionamento della sonda sulla lingua e gli altri siti utilizzati (plica cutanea inguinale, unghia del piede, plica vaginale) possono essere stati la causa dell'alterazione della misurazione.

Gli indici di ossigenazione in cui sono state riscontrate variazioni clinicamente rilevanti sono:

- F-shunt i dati rilevati hanno dimostrato un aumento significativo della frazione di shunt stimato. Tale aumento significativo lo è stato riscontrato anche in questo caso fra Tpre e rispettivamente Tintra e Tpost. Tale dato trova una corrispondenza positiva con i parametri ROI rilevati. Questo risultato è in accordo con quanto riscontrato precedentemente per la specie ovina (*Araos et al., 2012*) ed equina (*Briganti et al., 2015*)
- P(A-a)O₂ tale parametro ha avuto un aumento significativo, variazione in contrasto con i dati riportati nello studio di Cane e colleghi. Cane e colleghi hanno trovato una scarsa correlazione fra le variazioni di P(A-a)O₂ e la quota di shunt calcolato. (*Cane et al., 1988*). L'affermazione di Cane risulta essere in accordo anche con i rilievi di Hess, il quale ha dimostrato la stretta dipendenza della P(A-a)O₂ dalle variazioni in FiO₂ e SpO₂ (*Hess et al., 1985*). Teoricamente, se il polmone ha un'efficienza del 100%, il gradiente A-a dovrebbe essere 0. Nonostante ciò anche in pazienti sani (*Boag, 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 ventilazione - perfusione alterato. 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. (Bufalari & Lachin, 2012)

Lo studio non ha rilevato variazioni significative per quanto riguarda il rapporto fra spazio morto fisiologico e volume tidalico, contenuto capillare di ossigeno, contenuto arterioso di ossigeno e rapporto pressione arteriosa di ossigeno- frazione di ossigeno inspirata.

Il rapporto PaO_2/FiO_2 , in accordo con gli studi precedenti effettuati in medicina umana (Gowda & Klocke, 1997) e con gli studi effettuati su modelli computerizzati (Kathirgamanatan et al., 2009) risulta essere un indice molto attendibile esclusivamente in quei pazienti che presentano estese aree di atelettasia polmonare. (Kathirgamanatan et al., 2009)

Lo studio dell'esame TAC eseguito con metodo ROI ha evidenziato un significativo aumento nelle densità polmonari nelle sezioni polmonari apicali e medie, sia per le porzioni dorsali che ventrali, sia destre che sinistre.

Le sezioni caudali hanno riscontrato un aumento significativo esclusivamente nelle porzioni dorsali del polmone sinistro.

Negli studi di Staffieri e colleghi eseguiti su pazienti di specie felina, contrariamente al nostro rilevamento, è stato osservato un aumento delle densità polmonari a carico soprattutto dei lobi polmonari caudali e prevalentemente nelle porzioni dipendenti del polmone. Tale studio è stato condotto valutando il grado di atelettasia polmonare in rapporto a diverse frazioni di ossigeno inspirato con i pazienti posti in decubito dorsale ed in respirazione spontanea. (Staffieri et al, 2010)

Staffieri e colleghi hanno ottenuto medesimi risultati in cani sottoposti ad anestesia generale, ventilati meccanicamente e posti in decubito dorsale. In tale studio, rispetto al precedente, l'estensione delle aree atelettasiche era maggiore. (Staffieri et al., 2007)

Questo fatto potrebbe essere legato al diverso tipo di ventilazione (Staffieri et al., 2010), infatti, in medicina umana è stato dimostrato che i soggetti mantenuti in ventilazione meccanica presentano all'esame TAC una maggiore estensione delle aree atelettasiche rispetto a quelli mantenuti in respiro spontaneo. (Reber et al., 1998)

I risultati qui ottenuti possono differire dagli studi precedenti proprio per la differente tipologia di ventilazione usata.

Un altro fattore che può contribuire ai diversi risultati ritrovati possono essere correlati al posizionamento dei soggetti. I pazienti analizzati sono stati posizionati in TAC in decubito dorsale o sternale a seconda delle necessità del caso mentre negli studi di Staffieri e colleghi l'esame TAC è stato sempre eseguito in decubito dorsale.

In medicina umana, nei soggetti adulti, il cambiamento di posizione dalla stazione al decubito dorsale, porta ad un decremento della capacità funzionale residua che va da 0,5 a 1 L, anche in soggetti svegli. In tale decubito la distribuzione dei gas avviene

verso la parte alta del polmone, mentre la parte inferiore è meglio perfusa. (*Deleuze et al., 2010*)

Il decubito sternale può provocare, invece, un lieve aumento della capacità funzionale residua senza però diminuire le aree atelettasiche. Ciò è conseguente al fatto che il posizionamento sternale nei pazienti anestetizzati permette una distribuzione della ventilazione più uniforme. (*Rehder, 1978*)

L'aumento significativo delle densità polmonari riscontrate trovano una corrispondenza con lo shunt calcolato mediante la formula F-shunt, facendo supporre un effettivo aumento dello shunt intrapolmonare.

4.7 Conclusioni

L'F-shunt ha dimostrato essere l'indice di ossigenazione più veritiero per la valutazione dello shunt calcolato anche nella specie canina.

La mancata correlazione fra l'aumento delle densità polmonari e le variazioni del rapporto PaO_2/FiO_2 conferma la mancata attendibilità di tale parametro in soggetti esenti da gravi patologie polmonari.

BIBLIOGRAFIA

- Ali J., Weisel RD., Layug AB., Kripke BJ., Hechtman HB: *Consequences of postoperative alterations in respiratory mechanics*, American Journal Surgery, 128: 376-382, 1974
- Atkins El., *Assessment of Acid-Base Disorders A Practical Approach and Review*, Canad. Med. Ass. J., 100: 992-998, 1969
- Amato MB., Barbas CS., Medeiros DM., Magaldi RB., Schettino GP., Lorenzi-Filho G., Kairalla RA., Deheinzelin D., Munoz C., Oliveira R., Takagaki TY., Carvalho CR: *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*, The New England Journal of medicine, 388:347-354, 1998
- Anderson CT., Breen PH: *Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care*, Critical Care, 4:207-215, 2000
- Araos J.D., Larenza M.P., Boston R.C., De monte V., De Marzo C., Grasso S., Hakins S.C., 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
- Ballantyne JC., Carr DB., De Ferranti S., Suarez T., Lau J., Chalmers TC., Angelillo IF., Mosteller F: *The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: Cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials*, Anesthesia Analgesia, 86(3):598-612, 1998
- Barone R., *Anatomia comparata dei mammiferi domestici*, Padova, Edagricole – New business, 2012
- Bendixen HH., Hedley-Whyte J., Chir B., Laver MB.: *Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation*, N Engl J Med, 269:991-996, 1963;
- Benoit Z., Wicky S., Fischer JF et al.: *The effect of increased FI_{O2} before tracheal extubation on postoperative atelectasis*, Anaesthesia Analgesia, 95(6):1777-81, 2002
- Berend K., M.D., Aiko P.J., De Vries M.D., Rijk O.B., Gans, M.D., *Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances*, The new england journal of medicine, 371: 1434-45, 2014

- Berggren SM., *The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilating parts of the lung*, Acta physiologica scandinavica, 76:351-360, 1942
- 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
- Briganti A., Portela D.A., Grasso S., Sgorbini M., Tayari H., Fusar Bassini J.R., Vitale V., Romano M.S., 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.
- 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(4):422-8, 1985;
- Bufalari A., Lachin A., *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali*, Milano, Elsevier, 2012, 24: 329-335
- Cane R.D., 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
- Cakmakkaya O.S., Kaya G., Altintas F., Hayirlioglu M., Ekici B. : *Restoration of pulmonary compliance after laparoscopic surgery using a simple alveolar recruitment maneuver*, Journal of clinical anesthesia, 21(6):422-6, 2009
- Cervin A., Lindberg S: *Changes in mucociliary activity may be used to investigate the airway-irritating potency of volatile anaesthetics*, British Journal of Anaesthesia, 80:475-480, 1998;
- 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
- Coriat P., Daloz M., Bousseau D. et al: *Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin*, Anesthesiology, 61: 193-6, 1984

- Coussa M., Proietti S., Schnyder P., Frascarolo P., Suter M., Spahn DR., Magnusson L.: *Prevention of atelectasis formation during the induction of general anesthesia in morbidly obese patients*, *Anesthesia Analgesia*, 98:1491–5, 2004
- Craig DB., Wahba WM., Don HF., Couture JG., Becklake MR.: *"Closing volume" and its relationship to gas exchange in seated and supine positions*, *Journal of Applied Physiology*, 5:717-721, 1971
- Cunningham James G., *Manuale di fisiologia veterinaria*, Roma, Delfino Antonio, 44: 468-478, 2006
- Davis GM., Coates AL., Dalle D., Bureau MA.: *Measurement of pulmonary mechanics in the new born lamb: a comparison of three techniques*, *Journal of Applied Physiology*, 64: 972-981, 1988
- 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
- Deleuze M, Molliex S., Ripart J: *Complicanze delle posizioni intraoperatorie*, *Libro di anestesia e rianimazione*, Elsevier Masson, 6: 300-325, 2010
- De Monte V., Grasso S., De Marzo C., Crovace A., Staffieri F.: *Effect of reduction of inspired oxygen fraction or application of positive end-expiratory pressure after an alveolar recruitment maneuver on respiratory mechanics, gas exchange, and lung aeration in dogs during anesthesia and neuromuscular blockade*, *AJVR*, 74(1):25-33, 2013
- Don HF., Wahba M., Cuadrado I., Kelkar K.: *The effects of anesthesia and 100 per cent oxygen on the functional residual capacity of the lungs*, *ANESTHESIOLOGY*, 32(6):521-9, 1970
- Dueck R., Young I., Clausen J., Wagner PD.: *Altered distribution of pulmonary ventilation and blood flow following induction of inhalation anaesthesia*, *ANESTHESIOLOGY*, 52(2):113-25, 1980
- Duggan M., Mc Caul CL., McNamara PJ., Engleberts D., Ackerley C., Kavanagh BP.: *Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs*, *American Journal of Critical Care Medicine*, 46(4): 541–550, 2003

- Eichenberger A. –S., Proietti S., Wicky S., Frascarolo P., Suter M., Spahn D.R., Magnusson L.: *Morbid Obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem*, *Anesthesia Analgesia*, 95(6):1788-92, 2002
- Ferrando C., Carbonell J.A., Gutierrez A., Hernandez J., Belda J.: *Trends in Anesthesia and Critical Care*, www.elsevier.com/locate/tacc, 2012
- Freund FG., Bonica JJ., Ward RJ., Akamatsu TJ., Kennedy WF. Jr.: *Ventilatory reserve and level of motor block during high spinal and epidural anesthesia*, *ANESTHESIOLOGY*, 28(5):834-7, 1967
- 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*, *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 6:1807-1814, 1995
- Gowda MS, Klocke RA.: *Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome*, *Crit Care Med*, 25: 41–5, 1997
- Gunnarsson L., Tokics L., Gustavsson H., Hedenstierna G.: *Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia*, *British Journal of Anaesthesia*, 91 (1): 61-72, 1991
- Gunnarsson L., Tokics L., Lundqvist H., Brismar B., Strandberg Å., Berg B., Hedenstierna G.: *Chronic obstructive pulmonary disease and anaesthesia formation of atelectasis and gas exchange impairment*, *European Respiratory Journal*, 91: 61-72, 1991
- Guyton Arthur C., *Trattato di fisiologia medica*, Padova, Piccin, 1987
- Haitzma JJ.: *Physiology of mechanical ventilation*, *Critical Care Clinics*, 2007
- Hedenstierna G., Tokics L., Lundquist H.: *Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis*, *Anesthesiology*, 80(4):751-60, 1994
- Hedenstierna G., Strandberg A., Brismar B., Lundquist H., Svensson L., Tokics L.: *Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation*, *Anesthesiology*, 62(3):247-54, 1985
- Hedenstierna G., *Anestesia generale e clinica*, Torino, Utet, 7: 146-150, 2004

- Hedestierna G., *Oxygen and anesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward?*, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(6):675-85, 2012
- Heneghan CP, Bergman NA, Jones JG.: *Changes in lung volume and (PAO₂-PaO₂) during anaesthesia*, *British Journal of Anaesthesia*, 83(6): 916, 1984
- Hope DA., Jenkins BJ., Willis N. Maddock H. Mapleson WW: *Non-Invasive estimation of venous admixture: validation of a new formula*, *British Journal of Anaesthesia*, 74: 538-543, 1995
- Hess D., Maxwell C.: *Which is the best index of oxygenation: P(A-a)O₂, PaO₂/PAO₂ o PaO₂/FiO₂*, *Respiratory Care*, 30: 961, 1985
- <http://www.ventilab.org/tag/ards/page/2/>
- Jansen DA., Kaye AD., Banister RE., Madan AK., Hyde KG., Nossam BD.: *Changes in compliance predict pulmonary morbidity in patients undergoing abdominal placcation*, *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127: 57-67, 1999
- John et Hall, *Guyton et Hall. Fisiologia medica*, Amsterdam, Elsevier, 2012
- Kallet RH., Siobal MS., Alonso JA., Warnekcke EL., Katz JA., Marks DJ.: *Lung collapse during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*, *Respiratory Care*, 16:226, 1987
- 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
- Keens TG., Bryan AC.: *Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles*, *Journal of Applied Physiology*, 44: 909-913, 1978
- Konrad F., Schraag S., Marx T., Kilian J., Goertz A.: *The effect of total intravenous anesthesia with propofol, alfentanil and vecuronium (TIVA) on bronchial mucosal transport*, *Journal of Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 102: 838-854, 1998
- Kraymer S., Rehder K., Beck KC., Cameron PD., Didier EP., Hoffman EA.: *Quantification of thoracic volumes by three-dimensional imaging*, *Journal of Applied Physiology*, 62: 591-598, 1987
- Lachin A., *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali*, Milano, Elsevier, 23: 323-326, 2012
- Lierbich HG., *Funktionelle Histologie*, Stuttgart, Schattauer, 4: 102, 2010

- Lindberg P., Gunnarsson L., Tokics L., Secher E., Lundquist H., Brismar B., Hedenstierna G.: *Atelectasis and lung function in the postoperative period*, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 36: 546-553, 1992
- Lumb AB., *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 7th ed. Oxford: Churchill Livingstone, 20:586, 2010
- Lundh R., Hedenstierna G.: *Ventilation-perfusion relationships during anaesthesia and abdominal surgery*, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 27:127-133, 1983
- Magnusson L., Zemgulis V., Wicky S., Tyden H., Thelin S., Hedenstierna G.: *Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass*, ANESTHESIOLOGY, 87(5):1153-63, 1997
- Magnusson L. & Spahn DR.: *New concept of atelectasis during general anaesthesia*, British journal of anaesthesia, 91:61-72, 2003
- Marcato P.S., *Patologia sistematica veterinaria*, Milano, Edagricole, 1:20-50, 2008
- Marino P., *ICU Book*, Milano, Masson, 4:160-190, 2008
- Maulen-Radovan I., Castrellon P.G., Ochoa E.C., Aguirre M.M., *Are Oxygen effective for Predicting Pathological Intrapulmonary Shunt in Mechanically Ventilated Children?*, Archives of Medical Research, 30(3): 179-185, 1999
- Mead J. and Collier C.: *Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs*, Journal of Applied Physiology, 192: 148-156, 1958
- Mehta H., Kashyap R., Trivedi S.: *Correlation of end tidal and arterial carbon dioxide levels in critically ill neonates and children*, Indian J Crit Care Med., 18(6): 348–353, 2014
- McCarthy GS.: *The effect of thoracic extradural analgesia on pulmonary gas distribution, functional residual capacity and airway closure*, British Journal of Anaesthesia, 48 (3):243-248, 1976
- Michell duggan M.B., Brian P., Kavanagh M.B., *Pulmonary atelectasis: A Pathogenetic Perioperative entity*, Anesthesiology, 102: 838-854, 2005
- Moens Y. & Staffieri F., *Anestesia. Cane gatto e animali non convenzionali*, Milano, Elsevier, 26: 348-353, 2012

- Neumann P., Rothen HU., Berglund JE.: *Positive endexpiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration*, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 43:295-301, 1999
- Nunn JF.: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 3rd edition. London, Butterworth Heinemann, 350 – 70, 1987
- Oyarzun MJ., Iturriaga R., Donoso P., Dussaubat N., Santos M., Schiappacasse ME., Lathrop ME., Larrain C., Zapata P.: *Factors affecting distribution of alveolar surfactant during resting ventilation*, American Journal of Physiology, 161:211-216, 1991
- 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
- Ray K., Bodenham A., Paramasivam E. *Pulmonary atelectasis in anaesthesia and critical care*, British journal of Anaesthesia, 14 (5): 236-245, 2013
- Rehder K., Knopp TJ., Sessler AD., Didier EP.: *Ventilation perfusion relationship in young healthy awake and anesthetized-paralyzed man*, J Appl Physiol, 47(4):745-53, 1979
- Rehder K., Knopp TJ., Sessler AD.: *Regional intrapulmonary gas distribution in awake and anesthetized-paralyzed prone man*, Journal of Applied Physiology, 45: 528-535, 1978
- Rothen HU., Sporre B., Engberg G., Wegenius G., Reber A., Hedestierna G.: *Prevention of atelectasia during general anaesthesia*, Lancet, 345(8962):1387-91,1995
- Rothen HU., Neumann P., Berglund JE.: *Dynamics of reexpansion of atelectasis during general anaesthesia*, British Journal of Anaesthesia, 82(4):551-6, 1999
- Rozansky E. A., Bedenice D., Logfren J., Abrams J., Bach j., Hoffmaf A.M.: *The effect of body position, and thoracic bandaging on residual capacity in healty deep-chested dogs*, The canadian Journal of veterinary research, 69(2):182-8, 2008

- Rusca M., Wicky S., Proietti S.: *Continuous positive airways pressure prevents atelectasis formation during induction of general anaesthesia*, *Anesthesiology*, 91 (1): 61-72, 2001
- Rusca M., Proietti S., Schnyder P., Frascarolo P., Hedenstierna G., Spahn DR., Magnusson L. *Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia*, *Anesthesia Analgesia*, 97: 1835–9, 2003
- Sandhar BK., Niblett DJ., Argiras EP., Dunnill MS., Sykes MK.: *Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome*, *Intensive Care Medicine*, 14: 538-546, 1988
- Scott D., Weingarh MD., Richard M., Levitan MD.: *Preoxygenation and Prevention of desaturation During Emergency Airway Management*, *Annals of emergency medicine*, 2012
- Shelmerdine SC., George C.: *The Applications of LaPlace's Law within Clinical Medicine*, *A Radiological Pictorial Review*, 10:1-23, 2012
- Silvani A., *Fisiologia integrativa III: esercizio fisico*, in: *Fisiologia. Un approccio integrato. Terza Edizione.*, MILANO, Casa Editrice Ambrosiana, pp. 893 – 908, 2007
- Staffieri F., Franchini D., Carella G.L., Montanaro M.G., Valentini V., Driessen B., Grasso S., Crovace A.: *Computed tomographic analysis of the effects of two inspired oxygen concentrations on pulmonary aeration in anesthetized and mechanically ventilated dogs*, *AJVR*, 66(6):2833-8, 2007
- Staffieri F., De Monte V., De Marzo C., Grasso S., Crovace A., *Effect of two fraction of inspired oxygen on lung aeration and gas exchange in cats under inhalant anaesthesia*, *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 37: 483-490, 2010
- Staffieri F., Demonte V., demarzo C., Scrascia F., Crovace A.: *Alveolar recruiting maneuver in dogs under general anesthesia: effect on alveolar ventilation, gas exchange, and respiratory mechanics*, *Springer scienze Business Media*, 30(2):154-8, 2010
- Standberg A., Tokics L., Brismar B., Lundquist H., Hedenstierna G.: *Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period*, *Acta Anaesthesiol Scand*, 30(2):154-8, 1986

- Talab H.F., Zabani I.A., Abdelrahman H.S., Bukhari W.L., Mamoun I., Ashour M.A., Sadeq B.B, El Sayed S.I.: *Intraoperative Ventilatory Strategies for Prevention of Pulmonary Atelectasis in Obese Patients Undergoing Laparoscopic Bariatric Surgery*, International Anesthesia Research Society, 12:111, 2009
- Tokics L., Strandberg A., Brismar B., Lundquist H., Hedestierna G.: *Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia*, Acta Anaesthesiol Scand, 31(8):684-92, 1987
- Tremblay I., Valenza F., Riberio SP., Li J., Slutsky AS.: *Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model*, Journal of clinical investigation, 99(5): 944–952, 1997
- Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, Do Campo JL, Lachmann B.: *'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia*, British Journal of Anaesthesia, 82 (1): 8-13, 1999
- Valverde A., Gianotti G., Riojo-Garda E., Hathway A., *Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs*, The Canadian Journal of Veterinary Research, 76: 99-108, 2012
- Ward D.S., Karan S.B. Pandit J.J.: *Hypoxia: developments in basic science, physiology and clinical studies*, Anesthesia ,66: 19-268, 2011
- 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(5):556-65, 1974
- West JB., Dolley CT., Naimark A., *Distribution of blood flow in isolated lung: relations to vascular and alveolar pressure*, Journal of Applied Physiology, 19: 713-724, 1964
- West John B., *Respiratory Physiology. The essentials*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1-35, 2005
- Wollmer P., Schairer W., Bos JA., Bakker W., Krenning EP., Lachman B.: *Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA during halothane anaesthesia*, Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 24: 231-236, 1990
- Warner DO., Warner MA., Ritman EL.: *Atelectasis and chest wall shape during halothane anaesthesia*, Anesthesiology, 85(1):49-59, 1996

- Yamakage M., Namiki A., Tsuchida H., Iwasaki H.: *Changes in ventilatory pattern and arterial oxygen saturation during spinal anaesthesia in man*, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 36: 563-571, 1992

RINGRAZIAMENTI

Impensabile non ringraziare come prima cosa i miei genitori, i quali mi hanno permesso di dedicarmi nello studio a tempo pieno e mi hanno sempre sostenuto lungo il percorso con tutti i mezzi possibili. Spero di averli resi fieri di me e di continuare a renderli tali.

Ringrazio la mia relatrice Angela e la mia correlatrice Hamaseh per il percorso effettuato insieme, per la fatica nel correggere la tesi e soprattutto per averlo fatto in pieno agosto.

Un ringraziamento particolare alla Prof Gloria Breggi sempre presente a sostenere, me e i miei compagni di tesi, anche nelle giornate di sconforto.

Un ringraziamento è doveroso anche a tutti i collaboratori, Flavia, Gaia, Giulio e Valentina, per gli insegnamenti e la pazienza che hanno dimostrato.

Un abbraccio a tutti i miei amici “universitari” Jack, Sam, Ale, Babbizio, Donny, Nicco (non più pervenuto causa fidanzamenti) et al., per le serate di divertimento, per lo studieggio e per i pasti scroccati!

Un grazie a Manu con cui ho condiviso l’argomento di tesi, lo sgomento del raccogliere casi e per la pazienza dimostrata nel farmi capire la diagnostica per immagini.

Un bacio a quelli che si sono dovuti sopportare il peggio di me e che non mi hanno permesso di abbandonare l’università subito dopo il primo esame.

Sarebbe un problema immenso non ringraziare Bendinelli! Ha voluto uno spazio nella mia vita e anche nella mia tesi. Lo devo ringraziare per la Pazienza, per il tempo che ha perso per “starmi appresso” e per il tempo che continuerà a perdere con me....credo.

Un grazie per le volte che non mi ha fatto pensare e per quelle in cui mi ha costretto a farlo.

Un grazie alle mie “amiche della pallavolo” o forse dovrei dire di sempre, Verò, Shè, Lù, Frà e Sarò, che sono state costrette a “pupparsi” i racconti più improbabili su quello che facevo e non facevo all’università e tutte le lamentele del caso.

Grazie ai miei amici “esteri”, Arianna e Marco, con cui ho passato tutte le estati e che mi hanno aiutato nel compito più difficile: scegliere il vestito di laurea.

Forse manca qualcuno.

Forse manca il mio alter ego, mia moglie, la mia coinquilina, la mia compagna di studi, la mia compagna di tesi, la mia praticamente sorella o forse la mia amica. Nadia Rocca, ah no Lombi. Abbiamo condiviso praticamente tutto in questi sei anni, fidanzati a parte. La maggior parte del voto della mia laurea va a lei.

Insieme abbiamo condiviso ogni traguardo e ogni sconfitta, ci siamo aiutate ad andare avanti nonostante quello che ci succedeva intorno. Non ci siamo mai permesse di mollare nonostante i problemi e le difficoltà. Ora siamo arrivate.

Insieme raggiungiamo questo traguardo, non poteva che essere così.