



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

-----  
Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia e Diagnostica per Immagini in  
Ambito Cardiovascolare, Renale e dello Sport  
XXIII Ciclo  
**Coordinatore: Prof. M. Midiri**

**VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE  
VENTRICOLARE SINISTRA IN SOGGETTI  
AFFETTI DA INSUFFICIENZA  
RESPIRATORIA PRIMA E DOPO  
VENTILAZIONE MECCANICA POLMONARE  
NON INVASIVA**

Tesi di Dottorato del  
**Dott. Vincenzo Calandrino**

Tutor: **Prof. Gregorio Caimi**

Co-tutor: **Prof. Rosalia Lo Presti**

---

TRIENNIO ACCADEMICO 2009-2011

## INTRODUZIONE

Per Insufficienza Respiratoria si intende lo stato fisiopatologico che può insorgere acutamente o in seguito a evoluzione cronica di malattie preesistenti, contraddistinto dalla diminuzione dell'efficienza della funzione respiratoria.

Ciò condiziona una alterazione delle pressioni parziali dei gas disciolti nel sangue: è infatti costantemente rilevabile una insufficiente ossigenazione del sangue, evidenziata dalla diminuzione della pressione di ossigeno (ipossiemia) cui può associarsi o meno un aumento della pressione di anidride carbonica (ipercapnia): nel primo caso si parla di *insufficienza respiratoria parziale*, nel secondo di *insufficienza respiratoria globale*.

La condizione di insufficienza respiratoria può essere manifesta già a riposo, oppure essere latente ed evidenziarsi solo in seguito a uno sforzo fisico. Dal punto di vista eziopatogenetico, i meccanismi che causano insufficienza respiratoria sono:

1. processi che alterano il rapporto tra ventilazione alveolare e perfusione (enfisema polmonare, asma bronchiale di severa entità, broncopneumopatia cronica ostruttiva);
2. processi che provocano alterazioni della diffusione alveolo-capillare dei gas respiratori (ARDS, fibrosi idiopatica, silicosi, asbestosi);

3. processi che causano il salto della ventilazione polmonare da parte del sangue venoso provocando il cosiddetto “shunt veno-arterioso” (cardiopatie congenite cianogene, bronchiectasie, atelettasie, versamenti pleurici, polmoniti lobari);
4. processi che provocano ipoventilazione alveolare e/o difetti del mantice toraco-polmonare (ostruzione delle alte vie respiratorie da parte di corpi estranei o da edema della glottide, malattie del sistema nervoso e/o muscolare che deprimono la funzione respiratoria, come in caso di intossicazione farmacologica, distrofie muscolari, sindrome miastenica, obesità).

Essendo quindi numerosi e diversificati i meccanismi patogenetici che portano a una condizione di ipossiemia accompagnata o meno da ipercapnia, è più corretto ragionare non di Insufficienza Respiratoria, ma di Insufficienze Respiratorie.

Nel corso di tali condizioni cliniche, sia acutamente che cronicamente, il piccolo circolo e il cuore vengono coinvolti non solo nella genesi e nelle prime fasi dell'attuazione del danno polmonare, ma anche nell'attivazione dei meccanismi di compenso. E, in corso di insufficienza respiratoria anche le sezioni sinistre del cuore (e, in particolare, il ventricolo sinistro) hanno un ruolo attivo.

## **FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA**

Di norma, durante l'inspirazione, la gittata sistolica del ventricolo sinistro diminuisce (1-9). Tale evidenza viene spiegata con i cambiamenti nel riempimento ventricolare prodotti da modificazioni delle pressioni intratoraciche.

I meccanismi per i quali tale caduta della gittata sistolica dovrebbe avvenire non sono stati ancora del tutto chiariti. Sono state però avanzate quattro ipotesi:

1. diminuzione del ritorno venoso polmonare con “sequestro” di sangue all'interno del letto vascolare polmonare (13, 14);
2. ritardo fasico tra l'eiezione del ventricolo sinistro e quella del destro (5, 11, 15, 16);
3. limitazione al riempimento ventricolare sinistro dovuto ad incremento del volume del ventricolo destro durante inspirazione e “shift” del setto inter-ventricolare verso la parete libera del ventricolo sinistro (17-19);
4. aumento effettivo del post-carico dovuto a caduta della pressione pleurica durante la fase inspiratoria (6, 7, 9).

Tale diminuzione dello stroke volume è dovuta sia alla diminuzione di volume di fine diastole (per diminuzione del ritorno venoso polmonare) e per la distensione del ventricolo destro (e ciò si osserva specialmente nella prima fase dell'inspirazione) e all'incremento del volume di fine sistole

dovuto all'aumento del post-carico causato dall'incremento della negatività della pressione intrapleurica (1, 12).

La pressione intrapleurica è quella pressione che vige all'interno dello spazio fisiologico virtuale situato tra il foglietto viscerale, che ricopre l'intera superficie polmonare e quello parietale, che riveste le superfici interne della parete toracica, del mediastino, del diaframma e l'apice della cavità toracica. In condizioni normali, all'interno di questa cavità vige una pressione negativa di circa 3-4 mmHg che garantisce al polmone la possibilità di espandersi massimamente in modo consensuale alla gabbia toracica, ad ogni atto respiratorio. In condizioni di riposo (capacità funzionale residua), le forze elastiche della parete toracica e del polmone tendono a separare la pleura parietale da quella viscerale, creando una pressione negativa rispetto a quella atmosferica ed a quella alveolare.

Mentre durante la fase inspiratoria la gittata sistolica del ventricolo sinistro si riduce, di contro si assiste ad un incremento dello "stroke-volume" del ventricolo destro. Nel soggetto sano l'inspirazione causa un lieve accorciamento del periodo pre-espulsivo del ventricolo destro: durante l'espirazione invece si assiste ad un allungamento significativo del tempo di contrazione del ventricolo destro (20).

In corso di alcune patologie cardiache e/o polmonari si osserva un altro tipo di comportamento. Ciò avviene in quanto il ventricolo destro e sinistro si trovano racchiusi in un medesimo spazio (pericardio) e competono per il volume di fine diastole, in special modo quando la pressione mediastinica

(pleurica, pericardica o di entrambe) o polmonare aumenta (10).  
Analizziamo in particolare cosa accade nel paziente che prevalentemente  
accede in reparto per problematiche respiratorie, ovvero il paziente affetto  
da BPCO.

## **BRONCOPNEUMOPATIA CRONICO-OSTRUTTIVA (BPCO)**

Nei pazienti affetti da BPCO la performance diastolica del ventricolo sinistro può ridursi a causa del carico imposto dal ventricolo destro sebbene le camere cardiache sinistre siano risparmiate da un coinvolgimento diretto nel processo patologico (concetto di “interdipendenza tra i ventricoli”) (26, 31). Poiché i ventricoli sono racchiusi in uno stesso sacco semirigido (il pericardio) e poiché la pressione di fine diastole del ventricolo destro nei pazienti affetti da BPCO viene ad incrementarsi, il gradiente pressorio transventricolare così creato favorisce un relativo spostamento del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro. Quando il setto “invade” la cavità ventricolare sinistra, per una data pressione di fine diastole il volume del ventricolo sinistro viene a ridursi. Inoltre l’aumento cronico del carico pressorio del ventricolo destro determina una diminuzione della compliance del ventricolo sinistro (27, 28). Sebbene il meccanismo non sia del tutto chiarito, l’ipertensione arteriosa polmonare causa una iniziale dilatazione a livello di entrambe le cavità ventricolari e ciò è un valido stimolo all’ipertrofia ventricolare con conseguente diminuzione del volume della cavità ventricolare sinistra. Il rimodellamento del ventricolo sinistro che si viene quindi a determinare nei soggetti con BPCO altera la performance diastolica della stessa camera ventricolare (29, 30).

Nei pazienti affetti da BPCO spesso è evidenziabile il polso paradossoso (32). La sua presenza ben si correla con la diminuzione del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV-1) (33). Il polso paradossoso viene definito come una riduzione della pressione sistolica di almeno 10 mmHg in inspirazione (21). Il polso paradossoso è presente in altre patologie come la pericardite e il tamponamento pericardico, l'embolia polmonare, l'asma e l'atresia della tricuspide (22).

In corso di riacutizzazione della BPCO il polso paradossoso si verifica perché in inspirazione la gittata sistolica del ventricolo sinistro tende a ridursi (23).

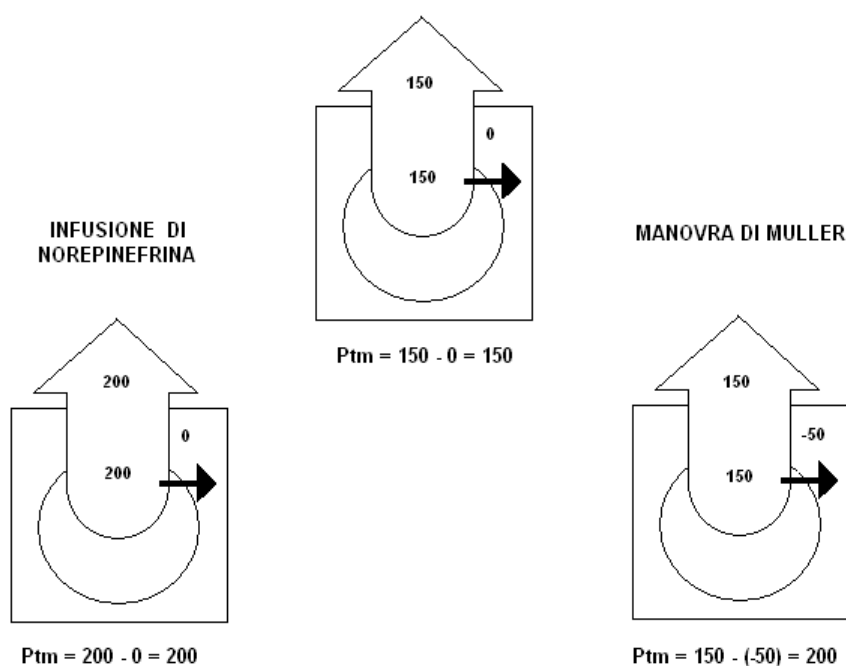
Ciò avviene per due motivi:

1. riduzione del pre-carico; la riduzione del pre-carico si verifica per due meccanismi. Il primo meccanismo trova la sua spiegazione nell'aumento della cosiddetta "pressione trans-polmonare". In corso di riacutizzazione vi è una concomitante riduzione della pressione intrapleurica (che aumenta quindi la sua negatività) e un aumento del volume e della pressione alveolare dovuto ad ostruzione bronchiale con conseguente 'air-trapping'. Il secondo meccanismo risiede nello spostamento verso sinistra del setto interventricolare per aumento della gittata sistolica del ventricolo destro.
2. aumento del post-carico; il post-carico in corso di malattia asmatica aumenta per incremento del gradiente pressorio che si crea tra la cavità ventricolare sinistra e la pressione intratoracica, che tende a ridursi in



quanto la pressione intra-pleurica tende ad incrementare la sua negatività (23, 24).

Uno degli studi più autorevoli relativi all'effetto della pressione toracica sulla funzione ventricolare sinistra è quello di Buda et al (69) che dimostra come una riduzione della pressione intratoracica (come quella che si verifica in corso di inspirazione nell'asma) determina un netto incremento del post-carico del ventricolo sinistro (*Fig.1*).



*Fig.1* Rappresentazione schematica della parete del ventricolo sinistro, cavità toracica e aorta che mostra come simili cambiamenti nella pressione trasmurale del ventricolo sinistro (P<sub>tm</sub>) possano essere indotti dall'aumento di pressione all'interno dell'aorta (infusione di norepinefrina) come dalla diminuzione della pressione intratoracica (Manovra di Muller).

Da Buda AJ et al: Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. 1979.

Contemporaneamente a carico del ventricolo destro, durante la fase inspiratoria, si assiste a:

1. aumento del pre-carico per la facilitazione del ritorno venoso addebitabile all'aumento della negatività della pressione pleurica. Durante espirazione invece l'improvvisa tendenza alla positivizzazione della pressione pleurica rappresenta un decisivo ostacolo al ritorno venoso. Clinicamente ciò si rende evidente nei pazienti con BPCO severa con collasso venoso in inspirazione e turgore delle giugulari in espirazione.
2. aumento del post-carico; durante la fase inspiratoria si assiste, come prima detto, ad un incremento della pressione trans-polmonare. Tale incremento è riferibile ad aumento del volume alveolare che si traduce in aumento delle resistenze dei capillari alveolari e quindi ad un aumento del post-carico del ventricolo destro (23, 24).

Questi due meccanismi appena esposti rendono conto dello spostamento del setto interventricolare verso sinistra durante la fase inspiratoria. All'inizio dell'inspirazione si verifica un aumento della negatività della pressione intrapleurica, aumento del volume polmonare e delle resistenze vasali polmonari e ciò si traduce in un incremento del post-carico del ventricolo destro. Contemporaneamente l'aumento della negatività della pressione intrapleurica determina aumento del ritorno venoso al ventricolo destro e quindi aumento del pre-carico dello stesso. La risultante dei due meccanismi è comunque una riduzione della gittata sistolica durante

inspirazione del ventricolo destro, con sua 'sovradistensione' e shift del setto interventricolare a sinistra. Quest'ultimo contribuisce alla riduzione della gittata sistolica del ventricolo sinistro (alla quale concorrono il decremento del ritorno venoso polmonare e l'aumento del post-carico ventricolare sinistro).

All'inizio dell'espiazione si assiste invece a un improvviso incremento della pressione intrapleurica e ciò comporta a una riduzione del volume polmonare. Il ventricolo destro, per così dire 'sovrappieno' ha la possibilità di aumentare la sua gittata sistolica: tale aumento determina spostamento del setto interventricolare verso destra, il ventricolo sinistro diventa più compliant e aumenta di conseguenza la gittata sistolica (incremento della pressione sistolica in fase espiratoria) (23-25).

L'esame ecocardiografico condotto su questi soggetti mostra variazioni a livello di entrambe le camere ventricolari simili a quelle che si osservano durante tamponamento cardiaco (14). Si ritiene che il polso paradossale nei soggetti con BPCO venga a crearsi per sovradistensione polmonare dovuta ad elevate pressioni intrapolmonari con ostacolo al riempimento ventricolare destro (33). Alcuni autori ritengono che la caduta della pressione venosa polmonare dovuta alla significativa negatività della pressione toracica durante la fase inspiratoria che si realizza in questi pazienti, sia l'ostacolo più grave al riempimento del ventricolo sinistro e ciò generi il polso paradossale (33); altri sostengono che la gittata sistolica del ventricolo sinistro si riduce perché le elevate variazioni respiratorie delle

pressioni intratoraciche si trasmettono al ventricolo sinistro e all'aorta attraverso l'incremento della pressione trasmurale e quindi dell'afterload (11); altri ancora pongono l'accento sul 'sequestro' di sangue nel circolo polmonare durante inspirazione (34).

Qualunque sia il meccanismo alla base della genesi del polso paradossale, non solo le dimensioni ecocardiografiche del ventricolo sinistro sono significativamente ridotte durante la fase inspiratoria, ma si osserva anche un netto decremento del tempo d'eiezione del ventricolo sinistro, con riduzione della gittata sistolica (33).

A livello del ventricolo destro lo sforzo inspiratorio che si viene a creare nei soggetti con BPCO causa una sua sovradistensione. Tale sovradistensione sposta posteriormente il setto interventricolare verso il ventricolo sinistro; tale meccanismo contribuisce all'alterazione del riempimento ventricolare sinistro.

In definitiva il polso paradossale nei soggetti con BPCO è dovuto alle seguenti cause:

1. aumento delle variazioni respiratorie della pressione intratoracica che si trasmettono alla cavità ventricolare sinistra e a tutti i vasi arteriosi intratoracici, con una riduzione della pressione arteriosa sistemica durante inspirazione e aumento della stessa durante la fase espiratoria;
2. aumentato riempimento del ventricolo destro durante inspirazione che ne tende ad incrementare la gittata sistolica. Ciò porta ad un aumento del riempimento ventricolare sinistro durante la successiva espirazione e

quindi aumento della gittata sistolica sinistra e aumento della pressione arteriosa sistemica in fase espiratoria;

3. spostamento a sinistra del setto interventricolare causato dall'aumento del riempimento ventricolare destro durante inspirazione. Ciò limita il riempimento ventricolare sinistro durante inspirazione con riduzione della sua compliance e conseguente diminuzione della gittata sistolica sinistra e diminuzione della pressione sistemica (9, 32).

Spesso i pazienti con BPCO presentano un danno irreversibile a carico del parenchima polmonare con evoluzione in enfisema centro lobulare che determina variazioni a livello dell'apparato cardio-circolatorio fino al cuore polmonare cronico. Quest'ultimo viene infatti definito come ipertrofia del ventricolo destro secondaria a patologie che alterano la struttura o la funzione dei polmoni. I primi meccanismi del cuore polmonare sono la vasocostrizione e i cambiamenti strutturali vascolari che causano una riduzione del letto vascolare polmonare ed un incremento della pressione arteriosa polmonare. L'ipertrofia del ventricolo destro che porta ad un'alterazione a livello del setto interventricolare, associata a fattori chimici quali l'aumento in circolo della norepinefrina, la diminuita tensione di ossigeno e l'aumento di anidride carbonica e acidosi respiratoria, determinano ipertrofia e fibrosi miocardica del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (35, 36).

I pazienti che presentano un severo grado di enfisema hanno una scarsa qualità di vita per il danno funzionale irreversibile (37); tale danno consiste

in una ostruzione delle vie aeree soprattutto in fase espiratoria, una conseguente iperinflazione dovuta a distruzione del parenchima polmonare e perdita dell'elasticità. Oltretutto, poiché viene a generarsi un'elevata pressione positiva intrinseca di fine espirazione (PEEPi), la pressione intratoracica, o meglio intrapleurica, è notevolmente incrementata (38, 39). Pertanto in tali pazienti la funzione ventricolare sinistra è compromessa con diminuzione della gittata sistolica probabilmente per una riduzione del pre-carico (36). La diminuzione del pre-carico nei soggetti con un severo stato enfisematoso potrebbe essere spiegato tenuto conto:

1. dell'aumento della PEEPi che a sua volta causa una riduzione del volume di sangue all'interno del torace per la diminuzione della compliance a livello del letto vascolare polmonare e conseguente redistribuzione del flusso sanguigno in periferia (38, 39);
2. dell'aumento di rigidità telediastolica dovuta a compressione esterna ("tamponamento polmonare"), che causa riduzione del pre-carico a carico di entrambi i ventricoli (35, 40);
3. dello spostamento del SIV verso sinistra che causa una vera e propria distorsione in fase sistolica del ventricolo sinistro.

Alcuni autori (41) hanno evidenziato che, in corso di patologie polmonari accompagnate da ipertensione polmonare, esistono due diversi movimenti che riguardano il setto interventricolare: il primo che si verifica all'inizio della sistole denominato di tipo A e il secondo che invece accade all'inizio della diastole denominato di tipo B. Tali movimenti si realizzano troppo

velocemente per essere evidenziati con l'ecocardiografia bidimensionale, ma possono essere ben osservati tramite l'analisi in M-mode.

Normalmente, durante la sistole, il movimento del SIV rappresenta l'effetto dei gradienti pressori trans-settali verificantesi tra i due ventricoli che agisce opponendosi alla naturale contrazione del SIV (42). Durante la diastole invece, non essendo più presente contrazione muscolare, il movimento del setto risponde soltanto ai gradienti pressori (42, 43).

Quindi è intuitivo ritenere che i pazienti che presentano un movimento del SIV di tipo A hanno un coinvolgimento cardiaco più significativo dei pazienti con movimento del SIV solo in diastole. Difatti il movimento di tipo A è associato a diminuzione dell'indice cardiaco e rappresenta un predittore indipendente di prognosi peggiore nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (44).

Tali meccanismi fisiopatologici presenti in pazienti enfisematosi in assenza di ipertensione polmonare sono stati oggetto di studio da parte di alcuni autori (36). Come prima detto, sostanzialmente nei pazienti con enfisema polmonare la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro tende ad essere ridotta rispetto ai soggetti non enfisematosi poiché presentano una riduzione del pre-carico e non perché vi sia una riduzione della contrattilità ventricolare. Tale riduzione del pre-carico (espresso in parametri ecocardiografici come riduzione delle dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro) e della gittata sistolica sono dovuti alla riduzione della quantità di sangue all'interno dei vasi intratoracici di detti pazienti, e ciò

dipende dall'aumento della PEEPi che l'enfisematoso presenta. Tale dato di "ipovolemia relativa" all'interno dei vasi intratoracici è confermato dal dato sperimentale di significativo incremento della funzione sistolica nell'enfisematoso in seguito a manovre che aumentano il ritorno venoso (innalzamento delle gambe). A tal proposito infatti gli stessi autori (36) hanno dimostrato che la riduzione della performance del ventricolo sinistro nei soggetti enfisematosi è dovuta a tale condizione di ipovolemia constatando che in tali soggetti gli indici di funzione sistolica precarico-indipendenti sono normali.

Come prima analizzato, alcuni studi riportano che la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro sia depressa in pazienti affetti da patologie polmonari e da cor pulmonale (45, 77). In particolare però alcuni autori hanno posto la loro attenzione suddividendo i vari casi di ipertrofia ventricolare destra in secondaria a sovraccarico di pressione e in secondaria a sovraccarico di volume. Da tale ripartizione risulta che la funzione sistolica del ventricolo sinistro risulta maggiormente depressa nei pazienti affetti da ipertrofia ventricolare destra secondaria a sovraccarico di volume, in quanto il SIV di tali soggetti alla fine della sistole disloca maggiormente a sinistra rispetto ai soggetti con sovraccarico di pressione (46-49). Tali differenze di sovraccarico di pressione e di volume si manifestano anche a livello del flusso transmitralico: difatti i pazienti con sovraccarico di volume presentano un pattern di tipo restrittivo (alta onda E e piccola onda A) (49, 50).



## **VENTILAZIONE NON INVASIVA (NIV)**

La Ventilazione Meccanica Non Invasiva (Non Invasive Ventilation, NIV) è una metodica che permette di fornire al paziente un supporto ventilatorio parziale o totale senza ricorrere all'intubazione endotracheale o alla tracheotomia, impiegando maschere o caschi. Tale tecnica si distingue quindi da quelle che by-passano le vie aeree, attraverso il posizionamento di un tubo tracheale, maschera laringea, o tracheotomia e che pertanto, sono considerate invasive.

L'obiettivo primario dell'applicazione della NIV nel fornire un supporto ventilatorio è quello di ridurre il lavoro respiratorio. In condizioni di base i muscoli deputati alla respirazione consumano meno del 5% dell'ossigeno totale mentre, in condizioni di insufficienza respiratoria, tale consumo metabolico può arrivare ad una percentuale del 25% (51).

In corso di insufficienza ventilatoria il compito della NIV è di caricarsi di una parte del lavoro respiratorio o di ridurre il carico cui il sistema respiratorio attivo deve far fronte per mantenere un livello ventilatorio adeguato al fabbisogno metabolico. In caso di insufficienza respiratoria, l'obiettivo principale è migliorare l'ossigenazione, ed il compito della NIV si riconduce schematicamente a quello di una pressione espiratoria positiva esterna (PEEP) che riesca a contrastare il cosiddetto fenomeno

dell'autoPEEP o PEEP intrinseca (PEEPi) tipica dei pazienti affetti da patologia bronchiale cronica.

I pazienti con BPCO tendono a compensare la difficoltà espiratoria mettendo in funzione i muscoli respiratori anche durante la fase espiratoria, che diventa così una fase attiva del ciclo respiratorio, contrariamente a quanto si verifica nel soggetto normale in cui l'espirazione non richiede sforzo muscolare, essendo sostenuta esclusivamente dal ritorno elastico polmonare. Poiché la componente infiammatoria cronica rende le piccole vie aeree facilmente esposte alla possibilità di collabirsi, se non viene mantenuto un livello di pressione all'interno del sistema alveolare tale che ne garantisca lo stato di apertura, il broncopatico cronico è quindi costretto ad aumentare la pressione pleurica durante l'espirazione per opporre una resistenza ulteriore al collassamento alveolare. Tale resistenza al flusso espiratorio, comunemente chiamata "freno espiratorio", viene ottenuta dal paziente con l'uso delle labbra che diventano una sorta di valvola per regolare la fuoriuscita di aria durante la fase espiratoria. Ne deriva che nel broncopatico cronico a fine espirazione viene necessariamente mantenuto un volume residuo polmonare maggiore che nel normale, ottenuto grazie a un livello di pressione residua a fine espirazione, noto come autoPEEP, simile alla pressione che si somministra artificialmente con la ventilazione meccanica, per reclutare alveoli chiusi o parzialmente chiusi.

Questo meccanismo di compenso che, oltre alla fatica muscolare, comporta un prolungamento del tempo espiratorio con riduzione della pausa tra un

ciclo respiratorio e il successivo, viene perduto nel momento in cui il paziente ha necessità di aumentare la sua frequenza respiratoria per cause contingenti, quali possono essere l'aumento dell'attività fisica (es. salire le scale, ecc.) o infezioni broncopolmonari intercorrenti. Di fatto l'aumento di frequenza che corrisponde a un aumento di lavoro dei muscoli respiratori e del loro fabbisogno energetico, comporta l'instaurarsi dell'ipercapnia, associato a una ipossiemia più o meno marcata, in rapporto alle condizioni dello scambio gassoso. Il progressivo peggioramento respiratorio non può più essere compensato da un'ulteriore riduzione del tempo inspiratorio, per cui l'aumento della frequenza respiratoria è contraddistinto da una conseguente riduzione del volume corrente e da un ulteriore aumento dello spazio morto e della PEEP intrinseca.

Questa condizione determina, attraverso modificazioni morfo-funzionali dei muscoli implicati nella respirazione, una riduzione della resa energetica e un aumento della fatica muscolare; l'insufficienza della meccanica respiratoria diventa così responsabile dell'impossibilità a mantenere i normali livelli di pressione parziale di anidride carbonica nel sangue: si verifica quindi la condizione di insufficienza respiratoria globale conclamata e il quadro emogasanalitico di acidosi respiratoria.

Attualmente la NIV può essere usata come mezzo per prevenire e correggere le cause dell'aumento del lavoro respiratorio: l'associazione della PEEP con la *pressure support* (pressione di supporto), può controbilanciare l'aumento dei livelli di auto PEEP, eliminando così questo

carico inspiratorio addizionale, e riducendo il lavoro che i muscoli inspiratori devono compiere al fine di generare il volume corrente.

La NIV non è utilizzata soltanto in corso di riacutizzazione di BPCO. Una delle prime descrizioni dell'utilizzo della NIV effettuata tramite maschera nasale, riguardò il trattamento della ipoventilazione notturna dei pazienti affetti da patologie neuromuscolari. Il risultato fu talmente positivo che questa metodica venne accettata come metodo terapeutico standard di ventilazione meccanica nei pazienti con insufficienza respiratoria, dovuta a malformazioni della gabbia toracica, malattie neuromuscolari, o inibizione del drive respiratorio centrale. Dopo poco tempo dalla sua iniziale applicazione, la NIV iniziò ad essere utilizzata anche nelle insufficienze respiratorie ipercapniche e in pazienti con deficit polmonari, secondari a insufficienza del mantice ventilatorio. L'analisi dei trials che hanno valutato questa metodica hanno evidenziato come la NIV rappresenti un valido strumento terapeutico nel trattamento della insufficienza respiratoria globale in quanto, oltre ad un'alta efficacia in termini di risoluzione dell'evento acuto, possiede l'indubbio vantaggio di evitare l'intubazione del paziente (manovra rischiosa e traumatica) e di evitare lo sviluppo delle broncopolmoniti associate al ventilatore (VAP) che spesso si verificano in questi pazienti.

In ultimo la NIV viene utilizzata in tutte le condizioni patologiche caratterizzate da un severo grado di ipossiemia quale l'edema polmonare acuto e il distress respiratorio: in corso di dette patologie ha un peso

rilevante l'applicazione di una semplice pressione positiva di fine espirazione, che migliora l'ossigenazione favorendo il recruitment alveolare e l'emodinamica del circolo polmonare.

Gli effetti emodinamici della ventilazione meccanica sono complessi. La ventilazione meccanica modifica profondamente le funzioni cardiovascolari, e tali processi riflettono l'interazione tra riserva miocardica, pompa ventricolare, volume di sangue circolante, distribuzione del flusso sanguigno, tono autonomo, volumi intrapolmonari e pressioni intratoraciche. Tali profonde interazioni possono però essere raggruppate in quattro concetti.

## **1. LA VENTILAZIONE MECCANICA È UN ESERCIZIO**

Come già detto, sebbene in condizioni fisiologiche la ventilazione consumi circa il 5% del fabbisogno totale di ossigeno, nelle patologie polmonari si assiste ad un incremento del lavoro dei muscoli respiratori, la cui richiesta metabolica di ossigeno può arrivare sino al 25% del totale (51, 52). Se la gittata cardiaca è limitata, la perfusione tissutale può essere compromessa e si può instaurare una condizione ischemizzante e di acidosi lattica (53). La ventilazione meccanica mette a riposo i muscoli respiratori, aumentando così la disponibilità di ossigeno agli altri organi e diminuendo i livelli di lattato; inoltre, migliorando la performance degli scambi alveolari migliora la saturazione arteriosa di ossigeno (54, 55).

## **2. L'INSPIRAZIONE AUMENTA IL VOLUME POLMONARE**

L'iperinflazione tipica delle patologie polmonari induce immediatamente un aumento del tono autonomico (56) che si riflette spesso con iniziale comparsa di aritmia sinusale respiratoria (57): inoltre si assiste ad uno stretch dei recettori natriuretici atriali con aumento del rilascio di norepinefrina, incremento dell'attività della renina plasmatici e decremento di quella del peptide natriuretico (58, 59). L'iperinflazione però altera primariamente la funzione cardiaca modificando il pre e il postcarico del ventricolo destro (60), in quanto, soprattutto in corso di patologie ostruttive polmonari, all'aumento dei volumi polmonari corrisponde un incremento delle resistenze vascolari polmonari. Il meccanismo risiede nella cosiddetta vasocostrizione polmonare ipossica (61): se la  $pO_2$  alveolare diminuisce al di sotto del valore di 60 mmHg, aumenta il tono vasomotorio locale riducendo il flusso sanguigno locale e determinando un aumento delle resistenze vascolari polmonari totali. Inoltre l'iperinflazione causa meccanicamente collasso alveolare e quindi ulteriore aumento delle resistenze vascolari: tutto ciò determina un quadro di ipertensione polmonare che può facilmente evolvere in un'insufficienza acuta del ventricolo destro (cor pulmonale acuto) (62) o in un'ischemia ventricolare destra (63). Infine l'iperinflazione, espandendo i volumi polmonari (64), comprime le camere cardiache determinando soprattutto una diminuzione della gittata sistolica del ventricolo sinistro per diminuzione del suo

precarico. L'applicazione di una adeguata PEEP, determinando reclutamento alveolare, migliorando gli scambi gassosi e quindi aumentando la saturazione di ossigeno nel sangue venoso polmonare, evita l'incremento della pressione arteriosa polmonare: inoltre, evitando l'iperinflazione polmonare diminuisce le resistenze dei vasi intratoracici e migliora la compliance della camera ventricolare sinistra e la sua gittata.

### **3. LA VENTILAZIONE ALTERA LA PRESSIONE INTRATORACICA**

I cambiamenti nella pressione intratoracica si riflettono sul ritorno venoso al ventricolo destro e sul precarico del ventricolo sinistro (65). L'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione incrementa la pressione intratoracica e la pressione atriale destra diminuendo il gradiente pressorio che favorisce il ritorno venoso e quindi diminuendo il flusso venoso stesso, alterando il riempimento e diminuendo la gittata sistolica del ventricolo destro e conseguentemente quella cardiaca (66, 67). La diminuzione del ritorno venoso viene però ad essere minimizzata dal contemporaneo aumento della pressione intra-addominale dovuta alla discesa del diaframma e contrazione dei muscoli dalla parete addominale (68). La diminuzione del ritorno venoso influisce secondariamente sul precarico del ventricolo sinistro dopo circa due o tre battiti (interdipendenza tra i ventricoli) (69): tale ritardo tra la caduta dell'eiezione ventricolare destra e sinistra viene esaltato se si incrementa il volume corrente o la frequenza respiratoria, o in condizioni di ipovolemia (70). Il conseguente

aumento del volume di fine diastole del ventricolo destro causa lo shift del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro diminuendo la compliance di quest'ultimo (89); l'applicazione di una ventilazione meccanica a pressione positiva diminuisce il volume telediastolico del ventricolo destro, minimizzando l'effetto dell'interdipendenza intraventricolare e, desufflando il polmone, aumenta il ritorno venoso al ventricolo sinistro che recupera il suo volume di fine diastole e la sua gittata sistolica (71).

Infine l'aumento della pressione intratoracica, determinando un aumento della pressione aortica causa un incremento del postcarico del ventricolo sinistro riducendo ancor di più la gittata sistolica della camera ventricolare. Tale condizione, soprattutto a fronte di una contemporanea presenza di insufficienza cardiaca, può portare ad uno scompenso acuto del ventricolo sinistro e edema polmonare. Per tale motivo è così efficace l'applicazione di una pressione positiva di fine espirazione nelle condizioni di edema cardiogeno (72).

#### **4. GLI EFFETTI EMODINAMICI DELLA VENTILAZIONE DIPENDONO DALLO STATO CARDIOPOLMONARE**

Nei soggetti normali lo stato cardiopolmonare è dipendente dal precarico. Come è noto nei pazienti ipovolemici o nei soggetti con insufficienza ventricolare destra l'applicazione di una pressione positiva può repentinamente indurre una severa insufficienza cardiaca (73) necessitando della somministrazione di un gran volume di fluidi, mentre nei soggetti con



scompenso cardiaco sinistro la NIV non incrementa la gittata cardiaca finché non si assiste a una diminuzione dello stato di iperinflazione e soprattutto all'abolizione delle oscillazioni negative della pressione intratoracica. L'iperinflazione difatti compromette lo stato cardiaco, aumenta le resistenze vascolari polmonari ed impedisce il riempimento del ventricolo destro (74).

## **VENTILAZIONE: PEEP**

La PEEP (pressione positiva di fine espirazione) rappresenta un target importante in corso di qualsiasi ventilazione, sia essa invasiva che non invasiva. L'applicazione di una PEEP fondamentale evita il collasso delle vie respiratorie in fase espiratoria, diminuisce il lavoro dei muscoli respiratori favorendo la desufflazione polmonare e migliora gli scambi promuovendo il reclutamento alveolare (recruitment).

L'applicazione però di una pressione positiva di fine espirazione modifica in modo significativo la pressione intratoracica, la pressione intrapericardica e quindi influenza la meccanica ventricolare destra e sinistra (75, 76).

## **PEEP E VENTRICOLO DESTRO**

Normalmente la gittata cardiaca deve eguagliare il ritorno di sangue al cuore stesso. Tale circuito funzionale viene mantenuto da alcune determinanti quali il volume vascolare e la compliance venosa, la resistenza al ritorno venoso e la pressione dell'atrio destro. L'applicazione di una PEEP, incrementando il volume polmonare e la pressione intratoracica, dovrebbe determinare diminuzione del ritorno venoso, del riempimento ventricolare destro e quindi diminuire la gittata sistolica del ventricolo

destro (77, 78). Effettivamente alcuni studi hanno dimostrato che, durante applicazione di PEEP, il ritorno venoso risulta preservato dalle condizioni peculiari del sistema vascolare venoso; tuttavia, l'aumento delle resistenze vascolari al flusso che si verificano durante NIV determinano diminuzione del riempimento atriale destro, del riempimento ventricolare destro e quindi alterano la gittata sistolica del ventricolo destro (79).

Contemporaneamente però la PEEP può modificare le resistenze vascolari polmonari e quindi il post-carico del ventricolo destro. Primariamente la PEEP, migliorando gli scambi alveolari e determinando reclutamento alveolare, determina diminuzione della vasocostrizione ipossica polmonare con caduta del tono vasomotorio e miglioramento della gittata sistolica del ventricolo destro (79, 80). Secondariamente la PEEP, modificando il volume polmonare altera le resistenze vascolari polmonari. Quando il volume polmonare si incrementa dal volume residuo (VR) alla capacità funzionale residua (FRC) le resistenze vascolari polmonari diminuiscono e la capacitanza venosa aumenta; se il volume polmonare continua ad incrementare dalla capacità funzionale residua alla capacità polmonare totale (TLC), le resistenze vascolari polmonari aumentano. Tale comportamento bimodale viene spiegato postulando due differenti ordini di vasi intra-parenchimali: i vasi intra-alveolari vengono compressi quando il volume polmonare aumenta mentre, al contrario, i vasi extra-alveolari vengono esposti a forze che tendono a dilatarli. Se il volume polmonare si mantiene al di sotto della FRC, predomina l'effetto sui vasi extra-alveolari e

si assiste ad un crollo delle resistenze vascolari polmonari. Di contro, se il volume polmonare supera la FRC, le resistenze vascolari polmonari aumentano perché predominano gli effetti sui vasi intra-alveolari (81, 82).

È proprio per preservare la performance del ventricolo destro che viene raccomandato, durante ventilazione non invasiva, di limitare la PEEP, migliorando l'ossigenazione ed evitando l'ipercapnia, che ha effetti negativi sulla gittata ventricolare destra poiché comporta vasocostrizione polmonare ed insorgenza di ipertensione polmonare (83).

## **PEEP E VENTRICOLO SINISTRO**

Come è noto, la capacità di pompa del ventricolo sinistro dipende dal suo riempimento (precarico), dalla sua capacità contrattile e dalla pressione contro la quale il ventricolo sinistro lavora (postcarico). A livello del ventricolo sinistro la PEEP ne riduce il precarico, in quanto, come già in precedenza analizzato, determina diminuzione della gittata sistolica del ventricolo destro. Mentre la PEEP riduce sicuramente il precarico, il suo effetto sulla contrattilità è più controverso, soprattutto perché ad alti valori di pressione intra-toracica e durante ventilazione meccanica, la relazione di Frank-Starling (che mette in relazione precarico e gittata) è difficile da utilizzare in quanto è tecnicamente non agevole ottenere delle misure accurate dei volumi del ventricolo sinistro (84).

Contrariamente però a quanto accade a destra, la PEEP diminuisce il post-carico del ventricolo sinistro. La PEEP determina aumento della pressione intorno alle strutture intratoraciche: aumentando quindi la pressione intratoracica, a pressione arteriosa sistemica costante, diminuisce la forza necessaria ad espellere sangue dal ventricolo sinistro, nell'analoga maniera in cui tale forza diminuisce se si viene a diminuire la pressione arteriosa sistemica a pressione intratoracica costante (85-87).

Su un cuore sano però, l'effetto della riduzione del post-carico non si traduce in un aumento della gittata sistolica e l'applicazione di una PEEP determina prevalentemente l'effetto avverso della riduzione del riempimento ventricolare sinistro (87). I pazienti affetti da insufficienza cardiaca che solitamente sono ipervolemici sono d'altro canto molto sensibili alla riduzione del pre-carico. L'applicazione di una PEEP durante edema polmonare acuto o in corso di scompenso cardiaco, in special modo associato alla sindrome delle apnee ostruttive, non solo diminuisce il ritorno venoso, ma riduce anche il tono simpatico. Alcuni autori hanno ipotizzato che la PEEP, aumentando la pressione di tutte le strutture intratoraciche e quindi anche la pressione sulla superficie cardiaca, possa avere effetti negativi sul flusso coronarico; attualmente l'applicazione della PEEP non risulta però essere pericolosa nei soggetti con ridotta riserva coronaria (88).

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Considerate tali premesse, l'obiettivo del progetto è stato quello di analizzare, in soggetti affetti da insufficienza respiratoria riacutizzata, se l'impiego della ventilazione non invasiva avesse un ruolo non soltanto sulla risoluzione della patologia respiratoria, ma anche sull'emodinamica del paziente.

## **MATERIALI E METODI**

Sono stati analizzati 32 soggetti (18 uomini, 14 donne, età media  $72,0 \pm 7,5$  anni (range 58-88), pervenuti alla nostra osservazione nel periodo di tempo 2009-2011 e ricoverati in regime di ricovero ordinario presso l'Unità Operativa di Medicina Clinica e Respiratoria. I pazienti erano tutti affetti da insufficienza respiratoria acuta e sottoposti a ventilazione meccanica non invasiva (NIV).

A tutti i soggetti è stato effettuato un prelievo di sangue arterioso prima di sottoporli a NIV, ad un'ora dall'applicazione di NIV e alla risoluzione dell'evento acuto. I campioni sono stati analizzati tramite emogasanalizzatore ABL 625 (Radiometer, Copenhagen).

Tutti i soggetti entro le prime 24 ore dall'inizio della ventilazione sono stati sottoposti a studio ecocardiografico tramite Ecocardiografo MyLab 25 Esaote; l'ecocardiogramma è stato ripetuto al termine del periodo di osservazione.

La NIV è stata effettuata mediante ventilatori pressovolumetrici: BREAS Vivo 30, BREAS Vivo 50, Respironics Trilogy 100, RESMED VS III, SAIME Idea Integra.

#### **ANALISI STATISTICA**

I dati sono stati espressi come medie  $\pm$  D.S. Il confronto fra le medie prima e dopo NIV è stato effettuato mediante test "t" di Student per dati appaiati.

## RISULTATI

I pazienti, tutti broncopatici riacutizzati, all'ingresso presentavano un quadro di acidosi respiratoria. Nella tabella 1 è evidente come l'applicazione di una NIV doppio livello (tabella 2) abbia determinato un netto miglioramento del quadro emogasanalitico e acido-base.

*Tabella 1. Parametri emogasimetrici prima e dopo applicazione di NIV.*

	Pre-NIV	Post-NIV
pH	7,274 ± 0,051	7,409 ± 0,053***
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	55,92 ± 8,23	71,45 ± 7,92***
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	70,00 ± 17,97	45,12 ± 6,18***
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> plasmatico (mmol/l)	29,36 ± 6,31	32,44 ± 5,71*

\* p < 0,05 \*\*\* p < 0,001 vs pre-NIV

*Tabella 2. Parametri NIV.*

iPAP cm H <sub>2</sub> O	14,38 ± 2,14
ePAP cm H <sub>2</sub> O	6,62 ± 1,36
Tidal Volume (ml)	480,9 ± 60,1

In tabella 3 sono invece riportati i principali parametri ecocardiografici riguardanti la funzione sinistra mentre in tabella 4 sono raggruppate le determinanti ecocardiografiche relative alla funzione ventricolare destra.



*Tabella 3. Parametri ecocardiografici di funzione ventricolare sinistra*

	Pre-NIV	Post-NIV
DTD Vsn (mm)	49,78 ± 4,26	49,53 ± 4,39
DTS Vsn (mm)	40,06 ± 4,59	39,63 ± 4,64 *
VTD Vsn (ml)	106,8 ± 17,85	106,1 ± 16,65
VTS Vsn (ml)	53,88 ± 12,73	52,28 ± 12,09 *
Frazione di eiezione (%)	48,78 ± 4,36	50,31 ± 4,89 *

\* p < 0,05 vs pre-NIV

*Tabella 4. Parametri ecocardiografici riferiti all'emodinamica destra.*

	Pre-NIV	Post-NIV
DLL TD Vdx (mm)	39,06 ± 6,18	38,44 ± 6,27 **
DLL TS Vdx (mm)	32,19 ± 5,29	31,53 ± 5,41 **
area TD Vdx (cm <sup>2</sup> )	23,06 ± 6,73	22,03 ± 6,13 **
area TS Vdx (cm <sup>2</sup> )	17,16 ± 5,12	16,28 ± 4,66 ***
TAPSE	14,63 ± 2,50	15,34 ± 2,44 *
Velocità IT (m/sec)	3,311 ± 0,367	3,163 ± 0,314 ***
Velocità TD IP (cm/sec)	104,6 ± 11,13	102,4 ± 10,37 *
VCI (cm)	2,069 ± 0,280	1,981 ± 0,229 *

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01 \*\*\* p < 0,001 vs pre-NIV

DTD = DIAMETRO TELEDIASTOLICO; DTS = DIAMETRO TELESISTOLICO; VTD = VOLUME TELEDIASTOLICO; VTS = VOLUME TELESISTOLICO; DLL TD = DIAMETRO LATERO-LATERALE TELE DIASTOLICO; DLL TS = DIAMETRO LATERO-LATERALE TELE SISTOLICO; TAPSE = ESCURSIONE SISTOLICA DELL'ANELLO TRICUSPIDALE; IT = INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE; IP = INSUFFICIENZA POLMONARE; VCI = VENA CAVA INFERIORE

## CONCLUSIONI

Come precedentemente analizzato, sono molto più conosciuti gli effetti dell'insufficienza respiratoria sul ventricolo destro, ma negli ultimi anni iniziano ad emergere studi che analizzano le importanti modificazioni indotte dalla patologia polmonare sul ventricolo sinistro.

Vanno però profilandosi sempre più solide evidenze della compromissione miocardica in corso di malattie dell'apparato respiratorio come il riscontro di bradi e tachi-aritmie nell'ambito della sindrome delle apnee ostruttive.

I dati emersi dal progetto, in accordo con la letteratura, sono estremamente indicativi di un effetto positivo della ventilazione non invasiva sull'emodinamica destra. L'applicazione di una ventilazione non invasiva in corso di BPCO riacutizzata migliora l'ossigenazione e contrasta l'ipercapnia e l'acidosi. Tale effetto si accompagna, sul versante emodinamico, ad un efficace contrasto della vasocostrizione polmonare e ad una riduzione del post-carico ventricolare destro, come segnalato dalla significatività statistica del dato sulla velocità dell'insufficienza tricuspideale. E la diminuzione del post-carico del ventricolo destro produce un effetto positivo sulla funzione ventricolare destra, anche se in misura minore.

Tale dato presenta anche delle ripercussioni importanti sull'emodinamica sinistra. La ventilazione non invasiva, minimizzando l'effetto dell'interdipendenza intraventricolare e desufflando il polmone, aumenta il

ritorno venoso al ventricolo sinistro che recupera la sua gittata sistolica. Tale rilievo, di estrema importanza sul piano teorico, soltanto da pochi anni inizia a mettersi a fuoco nella sua ricaduta clinica, poiché anche nella broncopneumopatia cronica ostruttiva vi sono rilievi ecocardiografici e strumentali di diretto interessamento sulla funzione sistolica sinistra.

In particolare la sintomatologia dispnoica accusata dal soggetto con BPCO in alcuni casi può non essere del tutto ricondotta al danno polmonare o alla concomitante presenza di disfunzione miocardica per altre cause, ma la sua genesi può essere spiegata dal contemporaneo coinvolgimento polmonare e cardiaco.

Un problema non ancora affrontato appieno riguarda le diverse ripercussioni fisiopatologiche in corso di insufficienza respiratoria dovuta a diverse cause (asma, enfisema, fibrosi), che comportano, peraltro, diverse ricadute sull'andamento in- ed espiratorio della pressione intratoracica e intrapleurica.

L'analisi clinica, ecocardiografica e della flussimetria Doppler in corso di tali patologie potrebbe essere quindi oggetto di un'esplorazione sistematica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Karam M, Wise RA et al.: Mechanism of decreased left ventricular stroke volume during inspiration in men. *Circulation* 1984; 5: 866-873.
2. Charlier AA, Jaumin PM, Pouleur H: Circulatory effects of deep inspirations, blocked expirations and positive pressure inflations at equal transpulmonary pressures in conscious dogs. *J Physiol. London* 1974; 241: 589-05.
3. Gabe, IT, Gault JH, Ross J, Mason DT, Mills CJ, Shillingford JP, Braunwald E: Measurement of instantaneous blood flow velocity and pressure in conscious man with a catheter-tip velocity probe. *Circulation*. 1969; 40: 603-614.
4. Hoffman J, Guz A, Charlier AA, Wilcken DEL: Stroke volume in conscious dogs; effect of respiration, posture, and vascular occlusion. *J Appl Physiol* 1965; 20: 865-77.
5. Morgan BC, Abel FL, Mullins GL, Guntheroth WG : Flow patterns in caeve, pulmonary artery, pulmonary vein, and aorta in intact dogs. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1276-80.
6. Robotham JL, Lixfeld W, Holland L et al: Effects of respiration on cardiac performance. *J Appl Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1978; 44: 703-09.

7. Schrijen F, Ehrlich W, Permutt S: Cardiovascular changes in conscious dogs during spontaneous deep breaths. *Pfluegers Arch.* 1975; 355: 205-15.
8. Shabetai R, Fowler NO, Gueron M: The effects of respiration on aortic pressure and flow. *Am. Heart J.* 1963; 65: 525-33.
9. Summer WR, Permutt S, Sagawa K, Shoukas AA, Bromberger-Barnea B: Effects of spontaneous respiration on canine left ventricular function. *Circ. Res.* 1979; 45: 719-28.
10. Dabestani A, Takenaka K et al.: Effects of spontaneous respiration on diastolic left ventricular filling assessed by pulsed Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1356-58.
11. Jardin F: Ventricular interdependence: how does it impact on hemodynamic evaluation in clinical practice? *Intensive Care Med* 2003; 29: 361-63.
12. Robotham JL, Rabson J et al.: Left ventricular hemodynamics during respiration. *J Appl Physiol* 1979; 47: 1295-303.
13. Guyton AC: *Textbook of Medical Physiology.* 1976: 242.
14. Ruskin J, Bache RJ, Rembert JC, Greenfield J: Pressure-flow studies in man: Effect of respiration on left ventricular stroke volume. *Circulation.* 1973; 48: 79–85.
15. Franklin DL, Van Citters RL, Rushmer RF: Balance between right and left ventricular output. *Circ. Res.* 1962; 10: 17-26.

16. Guntheroth WG, Morgan BC, Mullins GL: Effect of respiration on venous return and stroke volume in tamponade (pulsus paradoxus). *Circulation Res.* 1967; 20: 381-390.
17. Dornhorst AC et al: Pulsus paradoxus. *Lancet* 1952; 1: 746-48.
18. Robotham JL Mintzner W: A model of the effects of respiration on left ventricular performance. *J Appl Physiol* 1979; 46: 411-18.
19. Shabetai R, Fowler NO, Gueron M: Pulsus paradoxus. *J. Clin. Invest.* 1965; 44: 1882-98.
20. Rustici A, Grossoni M, Ukmar G et al: Quali elementi del ciclo respiratorio influenzano maggiormente sulla dinamica del ventricolo destro? *G. Ital. Cardiol.* 1988; 18: 1018-24.
21. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP: Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1981; 304: 387.
22. Santamore WP et al.: Myocardial interaction between the ventricles. *J. Appl. Physiol.* 1976; 41: 362-68.
23. Shuler RH et al.: The differential effects of respiration on the left and right ventricles. *Am. J. Physiol.* 1947; 137: 620-27.
24. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML: Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626-633.

25. Scharf SM, Brown M, Saunders N, Green LH: Effects of normal and loaded spontaneous inspiration on cardiovascular function. *J. Appl. Physiol.* 1979; 47 (3): 582-590.
26. Gomez A, Unruh H, Mink SN: Altered left ventricular chamber stiffness and isovolumic relaxation in dogs with chronic pulmonary hypertension caused by emphysema. *Circulation* 1993; 87: 247-260.
27. Visner MS, Arentzen CE, Crumbley AJ, Larson EV, O'Connor MJ, Anderson RW: The effects of pressure-induced right ventricular hypertrophy on left ventricular diastolic properties and dynamic geometry in the conscious dog. *Circulation* 1986; 74: 410-419.
28. Laks MM, Morady F, Garner D, Swan HJC: Relation of ventricular volume, compliance, and mass in the normal and pulmonary arterial banded canine heart. *Cardiovasc Res.* 1972; 6(2): 187-198.
29. Laks MM, Morady F, Swan HJ: Canine right and left ventricular cell and sarcomere lengths after banding the pulmonary artery. *Circ Res.* 1969; 24(5): 705-10.
30. Laks MM, Morady F, Adomian GE, Swan HJ: Presence of widened and multiple intercalated discs in the hypertrophied canine heart. *Circ Res.* 1970; 27(3): 391-402.
31. Jardin F, Gueret P, Prost JF, Farcot JC, Ozier Y, Bourdarias JP: Two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function in

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129(1): 135-42.
32. Settle HP, Engel PJ, Fowler NO, Allen JM, Vassallo CL, Hackworth JN, Adolph RJ, Eppert DC: Echocardiographic study of the paradoxical arterial pulse in chronic obstructive lung disease. *Circulation* 1980; 62(6): 1297-307.
33. Rebuck AS, Pengelly LD: Development of pulsus paradoxus in the presence of airways obstruction. *N Engl J Med.* 1973; 288(2): 66–69.
34. Lange RL, Tsagaris TJ: Time course of factors causing exaggerated respiratory variation of arterial blood pressure. *J Lab Clin Med.* 1964; 63: 431-44.
35. Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B, Postmus PE, Faes TJ, de Vries PM: The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest* 1997; 112(3): 640-5.
36. Jörgensen K, Houltz E, Westfelt U, Ricksten S-E: Left ventricular performance and dimensions in patients with severe emphysema. *Anesth Analg* 2007; 104: 887-892.
37. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA: Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51: 44–7.



38. Scirba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al.: Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334: 1095–9.
39. Tschernko EM, Gruber EM, Jaksch P, et al.: Ventilatory mechanics and gas exchange during exercise before and after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1424–31.
40. MacNee W, Xue QF, Hannan WJ, et al.: Assessment of radionuclide angiography of right and left ventricular function in chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1983; 38: 494–5.
41. Mori S, Nakatani S, Kanzaki H, Yamagata K, Take Y, Matsuura Y, Kyotani S, Nakanishi N, Kitakaze M: Patterns of the interventricular septal motion can predict conditions of patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21(4): 386-93.
42. King ME, Braun H, Goldblatt A, Liberthson R, Weyman AE: Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1983; 68(1): 68-75.
43. Lima JA, Guzman PA, Yin FC, Brawley RK, Humphrey L, Traill TA, Lima SD, Marino P, Weisfeldt ML, Weiss JL: Septal geometry in the unloaded living human heart. *Circulation* 1986; 74(3): 463-8.
44. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahearn G; *American College of Chest Physicians*: Prognosis of

- pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 78S-92S.
45. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Rich S: Pressure and volume loading of the right ventricle have opposite effects on left ventricular ejection fraction. *Circulation* 1995; 92: 819-824.
46. Louie EK, Rich S, Brundage BH: Doppler echocardiographic assessment of impaired left ventricular filling in patients with right ventricular pressure overload due to primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8: 1298-1306.
47. Louie EK, Bieniarz T, Moore AM, Levitsky S: Reduced atrial contribution to left ventricular filling in patients with severe tricuspid regurgitation after tricuspid valvectomy: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:1617-1624.
48. Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH: Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 84-90.
49. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF: An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 918-924.

50. Hoit B, Sahn DJ, Shabetai R: Doppler-detected paradoxus of mitral and tricuspid valve flows in chronic lung disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 706-709.
51. Pinsky MR: Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest* 2005; 128 (5 Suppl 2): 592S-597S.
52. Roussos C, Macklem PT: The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
53. Aubier M, Viires N, Syllie G et al.: Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 648-652.
54. Baratz DM, Westbrook PR, Shah PK, et al.: Effect of nasal continuous positive airway pressure on cardiac output and oxygen delivery in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992; 102: 1397-1401.
55. Viires N, Silley G, Rassidakis A et al.: Effect of mechanical ventilation on respiratory muscle blood flow during shock. *Physiologist* 1980; 23:1.
56. Glick G, Wechsler AS, Epstein SE: Reflex cardiovascular depression produced by stimulation of pulmonary stretch receptors in the dog. *J Clin Invest* 1969; 48: 467-473.
57. Anrep GV, Pascual W, Rossler R: Respiratory variations of the heart rate: I. The reflex mechanism of the respiratory arrhythmia. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1936; 119: 191-217.

58. Payen DM, Brun-Buisson CJ, Carli PA et al.: Hemodynamic, gas exchange, and hormonal consequences of LBPP during PEEP ventilation. *J Appl Physiol* 1987; 62: 61-70.
59. Frass M, Watschinger B, Traindl O et al.: Atrial natriuretic peptide release in response to different positive end-expiratory pressure levels. *Crit Care Med* 1993; 21: 343-347.
60. Luce JM: The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *JAMA* 1984; 252: 807-811.
61. Madden JA, Dawson CA, Harder DR: Hypoxia-induced activation in small isolated pulmonary arteries from the cat. *J Appl Physiol* 1985; 59: 113-118.
62. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW: The origins of cor pulmonale: a hypothesis. *Chest* 1979; 75: 109-110.
63. Johnston WE, Vinten-Johansen J, Shugart HE et al.: Positive end-expiratory pressure potentiates the severity of canine right ventricular ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1992; 262: H168-H176.
64. Butler J: The heart is in good hands. *Circulation* 1983; 67: 1163-1168.
65. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B et al.: Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957; 189: 609-615.
66. Pinsky MR: Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *J Appl Physiol* 1984; 56: 765-771.

67. Pinsky MR: Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1237-1245.
68. Fessler HE, Brower RG, Wise RA et al.: Effects of positive end-expiratory pressure on the canine venous return curve. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 4-10.
69. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, et al.: Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-459.
70. Jardin F, Farcot JC, Gueret P et al.: Echocardiographic evaluation of ventricles during continuous positive airway pressure breathing. *J Appl Physiol* 1984; 56: 619-627.
71. Bell RC, Robotham JL, Badke FR et al.: Left ventricular geometry during intermittent positive pressure ventilation in dogs. *J Crit Care* 1987; 2: 230-244.
72. Fletcher EC, Proctor M, Yu J et al.: Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1688-1696.
73. Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L et al.: Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1988; 69: 171-179.
74. Pinsky MR, Matuschak GM, Bernardi L et al.: Hemodynamic effects of cardiac cycle-specific increases in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1986; 60: 604-612.

75. Luecke T, Pelosi P: Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Critical Care* 2005; 9: 607-621.
76. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-330.
77. Scharf S: Ventilatory support in cardiac failure. In *The Ill Cardiac Patient*. Edited by: Kvetan V, Dantzker DR. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 29-45.
78. Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; 35: 123-129.
79. Marshall BE, Marshall C, Frasch F, Hanson CW: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 1. Physiologic concepts. *Intensive Care Med* 1994; 20: 291-297.
80. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Intensive Care Med* 1994; 20: 379-389.
81. Burton AC, Patel DJ: Effect on pulmonary vascular resistance of inflation of the rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1958; 12: 239-246.
82. Whittenberger JL, Mc GM, Berglund E, Borst HG: Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960; 15: 878-882.

83. Viitanen A, Salmenpera M, Heinonen J: Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 393-400.
84. Fessler HE: Mechanical ventilation with PEEP. In *Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*. Edited by: Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. New York: Marcel Dekker, Inc 2001: 807-835.
85. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S: Effects of systolic and diastolic positive pleural pressure pulses with altered cardiac contractility. *J Appl Physiol* 1992; 73: 498-505.
86. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M: Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1189-1198.
87. Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, Permutt S, Bromberger-Barnea B: Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure. *J Appl Physiol* 1983; 54: 950-955.
88. Scharf S: Ventilatory support in the failing heart. In *Respiratory-Circulatory Interactions in Health and Disease*. Edited by: Scharf SM, Pinsky MR, Magder S. New York: Marcel Dekker, Inc 2001: 519-550.
89. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML: Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626-633.

## **INDICE**

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>2</b>
<b>FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA .....</b>	<b>4</b>
<b>BRONCOPNEUMOPATIA CRONICO-OSTRUTTIVA .....</b>	<b>7</b>
<b>VENTILAZIONE NON INVASIVA .....</b>	<b>17</b>
<b>1. LA VENTILAZIONE MECCANICA È UN ESERCIZIO .....</b>	<b>21</b>
<b>2. L'INSPIRAZIONE AUMENTA IL VOLUME POLMONARE .....</b>	<b>22</b>
<b>3. LA VENTILAZIONE ALTERA LA PRESSIONE INTRATORACICA .....</b>	<b>23</b>
<b>4. GLI EFFETTI DINAMICI DELLA VENTILAZIONE DIPENDONO         DALLO STATO CARDIO-POLMONARE .....</b>	<b>24</b>
<b>VENTILAZIONE: PEEP .....</b>	<b>26</b>
<b>PEEP E VENTRICOLO DESTRO.....</b>	<b>26</b>
<b>PEEP E VENTRICOLO SINISTRO.....</b>	<b>28</b>
<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO .....</b>	<b>30</b>
<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>30</b>
<b>RISULTATI.....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>36</b>