

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

Stima non invasiva della portata media
cardiaca con il metodo dell'espiazione prolungata.

Elaborato in
Bioingegneria

Relatore
Prof. Gianni Gnudi

Presentato da
Jacopo Izzo

Sessione II
Anno Accademico 2017/2018

Indice

Introduzione	5
1. Il sistema cardio-circolatorio	9
2. Background teorico	12
2.1 Diluizione di un indicatore	12
2.2 Termodiluizione	14
2.3 Flusso sanguigno polmonare (PBF)	15
2.4 Metodo di Fick	16
3. Descrizione degli algoritmi utilizzati per la stima della CO	19
3.1 Algoritmo di Kim	19
3.2 Algoritmo di Godfrey	22
4. Materiali e metodi	26
4.1 Popolazione di pazienti	26
4.2 Protocolli e misure	26
4.3 Resistenza pneumatica dell'orifizio	29
4.4 Analisi statistica	30
5. Elaborazione dei dati	32
5.1 Risultati	32
5.2 Discussione	34
Conclusioni	38
Riferimenti	39

INTRODUZIONE

La portata media cardiaca è una tra le variabili emodinamiche di maggior interesse nell'ambito del sistema cardiocircolatorio, viene comunemente indicata con il simbolo CO (cardiac output) ed è calcolata come il prodotto tra la gittata sistolica SV (stroke volume), che indica il volume di sangue pompato dal ventricolo sinistro per battito, e la frequenza cardiaca f .

Dal punto di vista clinico viene comunemente utilizzata per la diagnosi di patologie cardiache, il monitoraggio di molte malattie e il dosaggio delle terapie in parecchie condizioni cardiovascolari critiche.

Nel contesto fisiologico è importante per determinare i parametri cardiaci e analizzare il funzionamento del cuore.

Oggi il gold standard clinico per la misura della portata media cardiaca è la tecnica di termodiluizione [Normann, R. A.]. In tale procedura un catetere raggiunge l'arteria polmonare dove si inietta un bolo di soluzione fisiologica fredda con lo scopo di osservare il profilo variabile nel tempo della temperatura sanguigna. Questa procedura di solito è riservata solo a pazienti gravi poiché a causa del suo grado di invasività può provocare sepsi, pneumotorace, trombosi o la rottura dell'arteria polmonare [Ehlers, K. C.].

In alternativa alla misura della portata media cardiaca tramite termodiluizione, sono state teorizzate e testate negli ultimi decenni diverse tecniche invasive e non invasive per la stima della CO; tra queste ricordiamo: impedenza transtoracica, diluizione di un indicatore, metodo Doppler, pulse contour arterioso e la rirespirazione acetilene-elio.

Queste tecniche non hanno raggiunto un utilizzo diffuso nella pratica clinica a causa dell'alto costo sia dei componenti monouso sia dei componenti fisici per la ricezione e l'elaborazione dei dati, inoltre i valori misurati della CO possono variare significativamente con l'esperienza dell'operatore generando preoccupazioni riguardo l'accuratezza, la precisione e la riproducibilità dei dati ottenuti [Peyton, P. J. & Chong, S. W.].

Lo scopo di questa tesi è quello di analizzare le ricerche effettuate da un team di bioingegneri italiano, il cui lavoro è il primo che utilizza il metodo dell'inspirazione prolungata per la stima della CO in pazienti ventilati meccanicamente.

Attraverso questo studio è stata comparata per la prima volta la tecnica dell'inspirazione prolungata con quella della termodiluizione, che è la più utilizzata per il monitoraggio dei pazienti in terapia intensiva.

Dopo aver illustrato nel primo capitolo il funzionamento del sistema cardio-circolatorio, si procede nel secondo capitolo con l'esposizione di alcune conoscenze teoriche fondamentali per la comprensione dell'elaborato.

Nel terzo capitolo vengono descritti i due algoritmi utilizzati per la stima della CO. Nel quarto capitolo sono riportati i materiali e i metodi impiegati e nel quinto si presentano e discutono i risultati ottenuti. Infine si riportano le conclusioni del lavoro svolto.

1. IL SISTEMA CARDIO-CIRCOLATORIO

La funzione principale del sistema cardio-circolatorio è quella di *trasportare* in ogni punto dell'organismo le sostanze utili al metabolismo delle cellule e di asportare da ogni punto le sostanze di scarto.

Le principali sostanze utili sono l'ossigeno, il glucosio, gli amminoacidi, gli acidi grassi, le vitamine, l'acqua, che sono essenziali per la vita delle cellule, e gli ormoni, che sono parte essenziale del sistema di *regolazione* del metabolismo cellulare. Il trasporto di tutte queste sostanze non può fondarsi esclusivamente sulla diffusione passiva per gradiente di concentrazione negli organismi, come quello umano, che hanno dimensioni superiori al millimetro. Infatti una particella in soluzione, che si muove solo per diffusione, percorre una certa distanza, in una certa direzione, in un tempo proporzionale al quadrato della distanza stessa. Per distanze dell'ordine del cm il tempo di percorrenza è dell'ordine delle ore.

È quindi necessario un sistema ad hoc, come appunto il sistema cardiocircolatorio (Fig. 1), per trasportare *rapidamente* le sostanze dai punti di produzione o di entrata nell'organismo alle immediate vicinanze dei punti di utilizzazione o di eliminazione dall'organismo.

Il mezzo trasportatore è costituito da un tessuto particolare, *il sangue*, che viene fatto circolare in un complesso sistema di condotti, *i vasi sanguigni*, sotto la spinta di una pompa, *il cuore*, capace di trasformare energia chimica in energia meccanica.

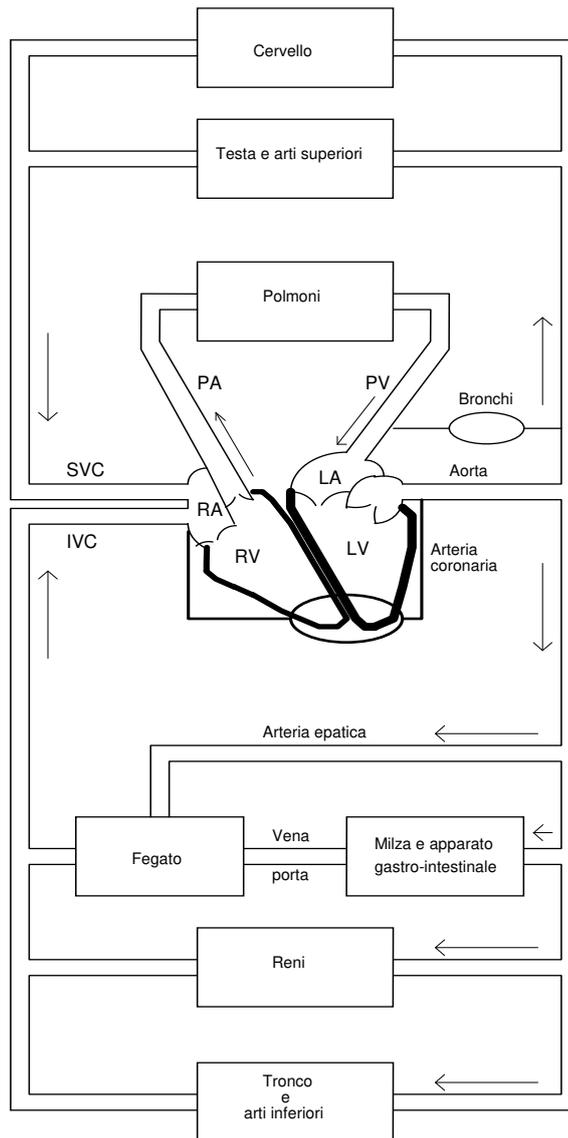


FIGURA 1. Schema generale del sistema cardio-circolatorio
 [G. Gnudi - Dispense di bioingegneria].

Il cuore è costituito da due pompe muscolari intermittenti, cuore destro e sinistro. Ciascuna pompa è costituita da due camere contrattili, il ventricolo e l'atrio. Il *ventricolo destro* (RV) pompa il sangue verso i polmoni e di qui nell'*atrio sinistro* (LA) (*circolazione polmonare*). Contemporaneamente il *ventricolo sinistro* (LV) pompa il sangue verso il resto del corpo e di qui nell'*atrio destro* (RA) (*circolazione sistemica*).

Circolazione polmonare

Il sangue venoso, povero di ossigeno, entra nell'atrio destro dalle due vene maggiori, la *vena cava inferiore* (IVC) e la *vena cava superiore* (SVC), quindi entra nel ventricolo destro attraverso la valvola tricuspide. Il ventricolo, le cui pareti sono costituite prevalentemente di tessuto muscolare, riceve il sangue mentre è in uno stato di rilassamento detto *diastole*. La successiva contrazione, o *sistole*, spinge parte del sangue fuori dal ventricolo nell'*arteria polmonare* (PA), attraverso la *valvola polmonare*, e poi attraverso i polmoni.

Qui, per diffusione, avviene lo scambio di gas con l'aria esterna. Così aumenta il contenuto di ossigeno del sangue e diminuisce quello di anidride carbonica.

Attraverso le *vene polmonari* (PV) il sangue ossigenato ritorna al cuore nell'atrio sinistro e poi nel ventricolo sinistro.

Circolazione sistemica

Il ventricolo sinistro si contrae simultaneamente a quello destro eiettando lo stesso volume di sangue, ma ad una pressione molto più alta. Il sangue fluisce attraverso l'*aorta*, le successive ramificazioni del *sistema arterioso* (*arterie e arteriole*) fino ai *capillari*, piccolissimi tubi con pareti sottilissime.

Qui i gas e le sostanze nutritive diffondono nei tessuti circostanti.

La circolazione del sangue è completata dal *sistema venoso* (*venule e vene*) che conduce il sangue di nuovo nell'atrio destro.

Si noti inoltre l'anomalia della circolazione bronchiale dove il sangue venoso, proveniente dai *bronchi*, ritorna direttamente all'atrio sinistro, anziché all'atrio destro come per la restante circolazione sistemica.

2. BACKGROUND TEORICO

2.1 DILUIZIONE DI UN INDICATORE

Se un materiale facilmente riconoscibile (detto indicatore) viene iniettato in una corrente fluida in un determinato punto e se il materiale si mescola con la corrente all'interno di un condotto, la semplice rivelazione del passaggio del materiale in un punto a valle fornisce una misura della velocità di flusso della corrente fluida (Hering, 1829).

Nel 1897 Stewart introdusse uno sviluppo del concetto sopra esposto, chiamato da alcuni principio di Stewart, secondo cui la misura a valle della concentrazione del materiale iniettato fornisce una misura della portata della corrente fluida.

Si consideri la situazione di Fig. 2.

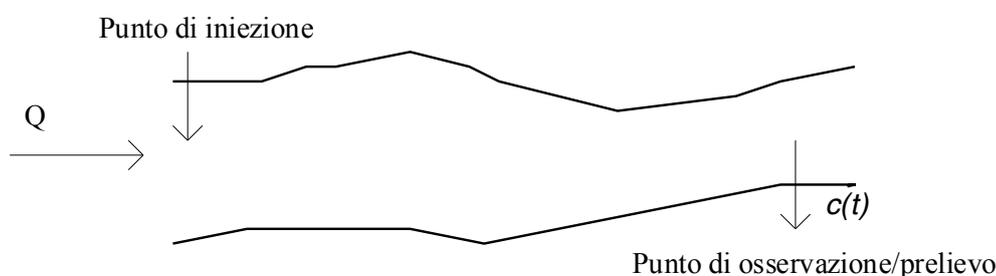


FIGURA 2. Principio di Stewart (G. Gnudi - Dispense di bioingegneria).

Attraverso un singolo tubo fluisce una portata costante Q , che deve essere determinata. Si inietta nel punto di iniezione una portata costante m (volume per unità di tempo) di materiale indicatore. Se questo materiale si mescola rapidamente ed uniformemente nel fluido che scorre, la sua concentrazione c nella sezione di prelievo, a valle, risulterà costante. Nella ipotesi di pareti impermeabili, il bilancio del materiale indicatore fornisce la relazione

$$m = Q c, \quad \text{e quindi} \quad Q = m/c. \quad (1)$$

Poichè m è stabilito da chi effettua la prova e c è misurata da campioni di fluido prelevati nel punto di prelievo, Q può essere determinata immediatamente. Quando si ha a che fare con l'organismo vivente è in generale obbligatorio ridurre la quantità di materiale iniettato al fine di ridurre gli effetti di quest'ultimo sull'organismo stesso.

Per questo motivo nel 1921 Stewart propose una variante al metodo in cui si inietta solo un bolo (piccolo volume) di materiale. Di conseguenza m non è più una costante, ma una funzione del tempo. Ciò rende anche la concentrazione a valle una funzione del tempo e la relazione (1) non è più valida istante per istante. Tuttavia, poichè alla fine tutto il materiale iniettato deve passare per il punto di prelievo, vale la seguente relazione integrale

$$\int_0^{\infty} m(t)dt = \int_0^{\infty} Qc(t)dt \quad (2)$$

dove il primo membro rappresenta esattamente la quantità (volume) totale di materiale iniettato M , che è noto, qualunque sia la funzione $m(t)$, mentre il secondo membro rappresenta la quantità (volume) totale di materiale indicatore che passa attraverso la sezione di prelievo.

Se Q è costante si può ricavare la seguente relazione:

$$Q = \frac{M}{\int_0^{\infty} c(t)dt}, \quad (3)$$

che fornisce la portata una volta noti M e l'area sottesa dalla curva di concentrazione.

2.2 TERMODILUIZIONE

Quando si usano soluzioni saline fredde si parla di metodo della *termodiluizione*. Un catetere multilume stretto viene inserito in una vena e posizionato in modo tale che la sua punta attraversi il cuore destro fino all'arteria polmonare.

Un bolo di soluzione salina alla temperatura T_i (generalmente = 0 °C) viene iniettato direttamente nella vena cava o nell'atrio destro attraverso una porta nel catetere. La temperatura, $T(t)$, del sangue nel punto di prelievo dopo l'iniezione viene monitorata con un termistore situato vicino alla punta del catetere nell'arteria polmonare.

L'indicatore, oltre a diffondere nel sangue da cui viene anche trasportato, tende a raffreddare il sangue stesso che si trova alla temperatura $T_b > T_i$. Si può supporre che la temperatura $T(t)$ della soluzione sangue-indicatore assuma un valore tale da soddisfare la condizione di conservazione della quantità di calore.

Indicando con Q la portata sanguigna in volume (supposta costante), con $c(t)$ la concentrazione in volume dell'indicatore, con ρ_i, ρ_b e C_i, C_b rispettivamente la densità e il calore specifico dell'indicatore (i) e del sangue (b), si ottiene:

$$Q T_b \rho_b C_b + Q c(t) T_i \rho_i C_i = Q T(t) \rho_b C_b + Q c(t) T(t) \rho_i C_i ,$$

ossia

$$\rho_b C_b [T_b - T(t)] = c(t) \rho_i C_i [T(t) - T_i]. \quad (4)$$

I volumi di indicatore di solito iniettati (decine di mL) sono tali da determinare un raffreddamento del sangue nel punto di prelievo al più di 1-2 °C.

Risulta quindi che $T_b - T \ll T_b - T_i$, ovvero che $T - T_i \cong T_b - T_i$. Con questa approssimazione, dall'equazione (4) si può ricavare la concentrazione in funzione della temperatura T , ottenendo:

$$c(t) \cong \rho_b C_b [T_b - T(t)] / [\rho_i C_i (T_b - T_i)].$$

Quindi, noto $\Delta T_i = T_b - T_i$, dalla misura di $\Delta T(t) = T_b - T(t)$ si può risalire alla concentrazione dell'indicatore. Sostituendo nella formula base (3), dove M va considerato come *volume* di soluzione salina fredda iniettata, si ottiene:

$$\rho_i C_i \Delta T_i M = Q \rho_b C_b \int_0^{\infty} \Delta T(t) dt,$$

da cui si può ricavare la portata Q .

2.3 FLUSSO SANGUIGNO POLMONARE (PBF)

Il valore della CO è altamente correlato al flusso sanguigno polmonare (*PBF*) definito come il volume di sangue che parte dal ventricolo destro e torna al cuore, una volta passato nei polmoni, nell'atrio sinistro tramite le vene polmonari. Alcune tecniche derivate dalla differente applicazione del metodo di Fick al diossido sono adatte ad essere utilizzate per la stima della PBF in pazienti ventilati meccanicamente.

In esse distinguiamo due fasi: la prima fase riguarda le misure ottenute durante lo stadio stazionario, e una seconda fase che ha inizio quando è introdotta una improvvisa perturbazione nel processo di eliminazione della CO_2 .

Differenti metodi sono stati testati con successo per indurre tale perturbazione, come per esempio: modificare la profondità della ventilazione [Gedeon, A., Forslund, L.] o, più recentemente, cambiare la frequenza respiratoria impostata sul ventilatore [Peyton, P. J., Thompson, D.] e persino aggiungere CO_2 pura ai gas durante la fase di inspirazione [Linnarsson, D.].

Tutte queste tecniche richiedono una perturbazione dello stadio stazionario di un minimo di 15-20s [Gedeon, A., Krill, P.].

Sono stati effettuati diversi studi basati sul metodo dell'espiazione prolungata [Kim, T. S.], che permette una stima non invasiva del contenuto artero-venoso di CO_2 e conseguentemente della *PBF*, in accordo con il metodo di Fick.

Nessuno di essi ha però utilizzato la termodiluizione come metodo di riferimento poiché la sua invasività lo rende eticamente scorretto e inadatto all'analisi di soggetti sani.

2.4 METODO DI FICK

Uno dei metodi più noti per la determinazione della CO è stato proposto da Fick nel 1870. Esso sfrutta il normale comportamento del sistema circolatorio.

Come è indicato in Fig. 1, tutto il sangue, a meno di quello proveniente dalla circolazione bronchiale, passa per i polmoni, dove si verifica lo scambio di gas fra sangue e aria a livello degli alveoli. In particolare l'ossigeno (O_2) passa dall'aria al sangue e l'anidride carbonica (CO_2) passa dal sangue all'aria.

Tenendo presente questi fenomeni è possibile determinare la portata cardiaca media imponendo la conservazione della massa (equazione di continuità) in condizioni di equilibrio stazionario per ciascuno dei due gas suddetti.

Considerando l' O_2 si può scrivere:

$$PBF \cdot CvO_2 + \dot{V} O_2 = PBF \cdot CaO_2$$

da cui la PBF

$$PBF = \frac{\dot{V} O_2}{(CaO_2 - CvO_2)} \quad (5)$$

$\dot{V} O_2$ = consumo di ossigeno espresso in volume per unità di tempo;

CaO_2 = concentrazione di ossigeno nell'arteria polmonare;

CvO_2 = concentrazione di ossigeno nella vena polmonare.

Considerando la CO_2 , risulta:

da cui la PBF:

$$PBF = \frac{\dot{V} CO_2}{(CvCO_2 - CaCO_2)} \quad (6)$$

VCO_2 = volume di anidride carbonica eliminata per unità di tempo;

$CaCO_2$ = concentrazione di anidride carbonica nell'arteria polmonare;

$CvCO_2$ = concentrazione di anidride carbonica nella vena polmonare.

Il consumo di ossigeno nell'unità di tempo può essere determinato dall'analisi dell'aria inspirata ed espirata.

Per misurare la concentrazione di ossigeno nel sangue venoso (CvO_2) vengono prelevati campioni di sangue da un'arteria sistemica. Questo è accettabile poiché il consumo di ossigeno durante il trasporto dall'atrio sinistro alle arterie sistemiche è trascurabile.

Al contrario la determinazione della concentrazione di ossigeno nel sangue arterioso polmonare (CaO_2) richiede un prelievo direttamente nell'atrio destro o nel ventricolo destro o nell'arteria polmonare, in quanto l'estrazione di ossigeno dai tessuti varia notevolmente lungo la circolazione venosa.

Non è quindi possibile effettuare un prelievo da una vena sistemica, ma è necessario ricorrere ad un catetere con l'estremità collocata all'altezza del cuore destro. Per quanto riguarda l'anidride carbonica si procede analogamente.

Supponendo lineare la curva di dissociazione della CO_2 e indicando con S la solubilità (pendenza della curva di dissociazione) dell'anidride carbonica nel sangue possiamo scrivere:

$$PBF = \frac{\dot{V} CO_2}{S(PvCO_2 - PaCO_2)} \quad (7)$$

L'utilizzo della CO_2 come gas di riferimento introduce alcuni vantaggi [Faddy, S. C.]:

1. Quando il paziente riceve un'alta concentrazione supplementare di O_2 , anche un piccolo errore nella misura della concentrazione di O_2 può portare ad una cattiva stima della VO_2 .
2. Alcuni analizzatori di ossigeno mostrano una bassa accuratezza per alte concentrazioni di O_2 .

3. La CO_2 è virtualmente assente nell'aria inspirata, presenta una maggiore solubilità nel sangue rispetto all' O_2 e la sua curva di dissociazione è più lineare di quella dell'ossigeno, permettendo così l'utilizzo di un valore costante per S [Sackner, M. A.].
4. La diffusibilità della CO_2 è tale che la pressione parziale misurata a livello dei capillari può essere considerata pari alla $P_A CO_2$.

Entrambi gli algoritmi utilizzati hanno lo scopo di stimare il valore di $PaCO_2$ e $PvCO_2$, nel denominatore dell'equazione (7), utilizzando l'espirazione prolungata.

3. DESCRIZIONE DEGLI ALGORITMI UTILIZZATI PER LA STIMA DELLA CO

3.1 ALGORITMO DI KIM

L'algoritmo sviluppato da Kim et al. [Kim, T. S.] necessita dell'analisi dei gas che prendono parte sia alla respirazione a riposo sia all'espiazione forzata.

La stima della $P_A CO_2$ e $P_V CO_2$ è possibile attraverso il calcolo del rateo di scambio istantaneo (R) con la seguente formula:

$$R = \frac{s - F_I O_2 \cdot s - F_I CO_2}{1 - F_I O_2 \cdot s - F_I CO_2} \quad (7)$$

Dove s è la pendenza della curva parabolica (funzione di $P_A CO_2$) ottenuta attraverso una regressione ai minimi quadrati di $P_A CO_2$ come funzione dei valori di $P_A O_2$ registrati durante l'espiazione prolungata [Kim, T. S.].

La regressione è successivamente utilizzata per il calcolo di s, e di conseguenza di R sfruttando l'equazione (8).

Tutti i punti con un valore di $P_A CO_2$ inferiore ai due-terzi del valore di picco sono scartati perché derivano da misure effettuate su gas provenienti prevalentemente dallo spazio-morto (volume di aria che non partecipa agli scambi gassosi).

Questo criterio, basato sulle osservazioni sperimentali, permette di ottenere per quasi la totalità dei pazienti il migliore accordo tra il metodo della espiazione prolungata e il metodo della termodiluizione scelto come riferimento.

Durante l'espiazione prolungata $P_A O_2$ si riduce ad un ritmo costante mentre la $P_A CO_2$ aumenta (Fig. 3). In accordo con le ricerche condotte da Kim et al., R diminuisce in maniera lineare all'aumentare della $P_A CO_2$ (Fig. 4).

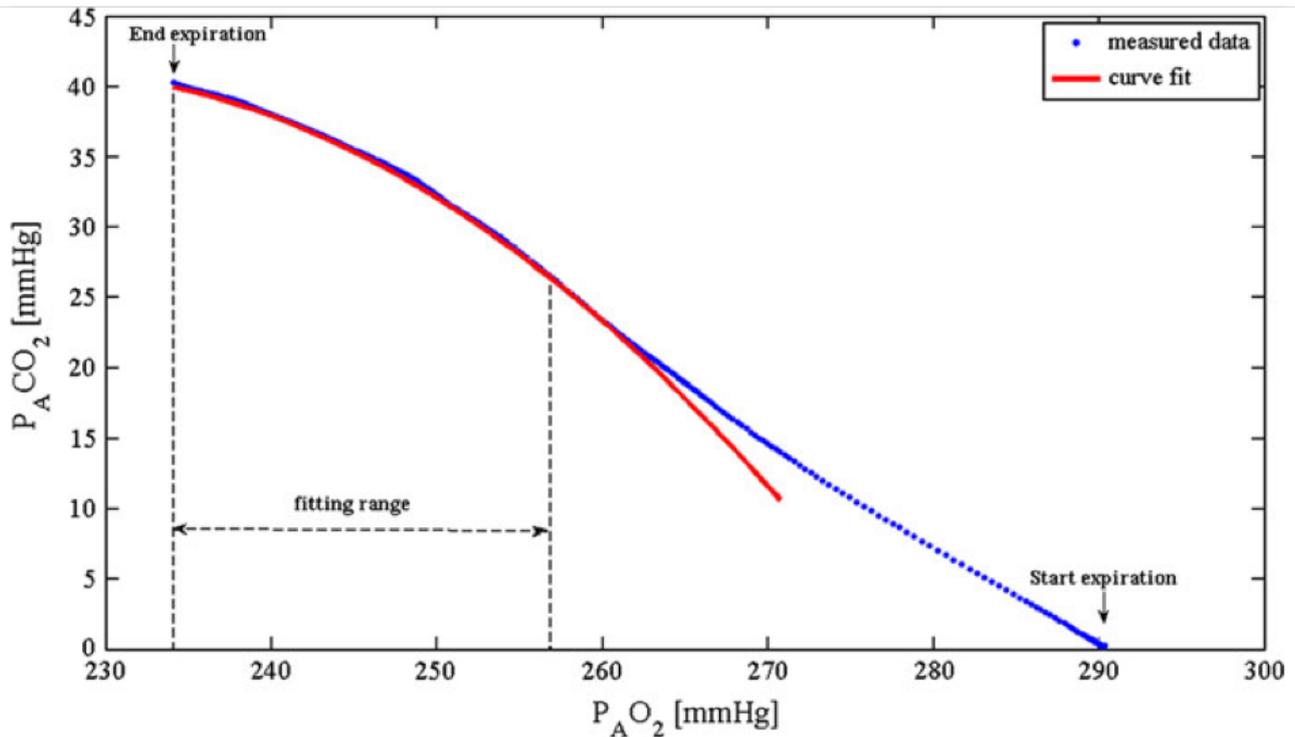


Figura 3. $P_A CO_2$ come funzione di $P_A O_2$ durante una espirazione prolungata ottenuta in un paziente ventilato con $F_I O_2 = 40\%$ [Cecchini, S.].

Attraverso la regressione lineare effettuata tra i dati di R e $P_A CO_2$, e considerando $P_A CO_2$ e $P_A O_2$ istantaneamente uguali rispettivamente a $P_A CO_2$ e $P_A O_2$, i due parametri di interesse possono essere ottenuti nei seguenti modi:

- $P_A CO_2$ è ottenuta come il livello di $P_A CO_2$ corrispondente al valore di R uguale alla media del rateo di scambio ($RQ = VCO_2/VO_2$) calcolato entro il minuto precedente la espirazione prolungata.
- $P_v CO_2$ corrisponde al valore di $P_A CO_2$ al quale R è uguale a 0.32, che si assume essere la grandezza dell'effetto Haldane [Kim, T. S.].

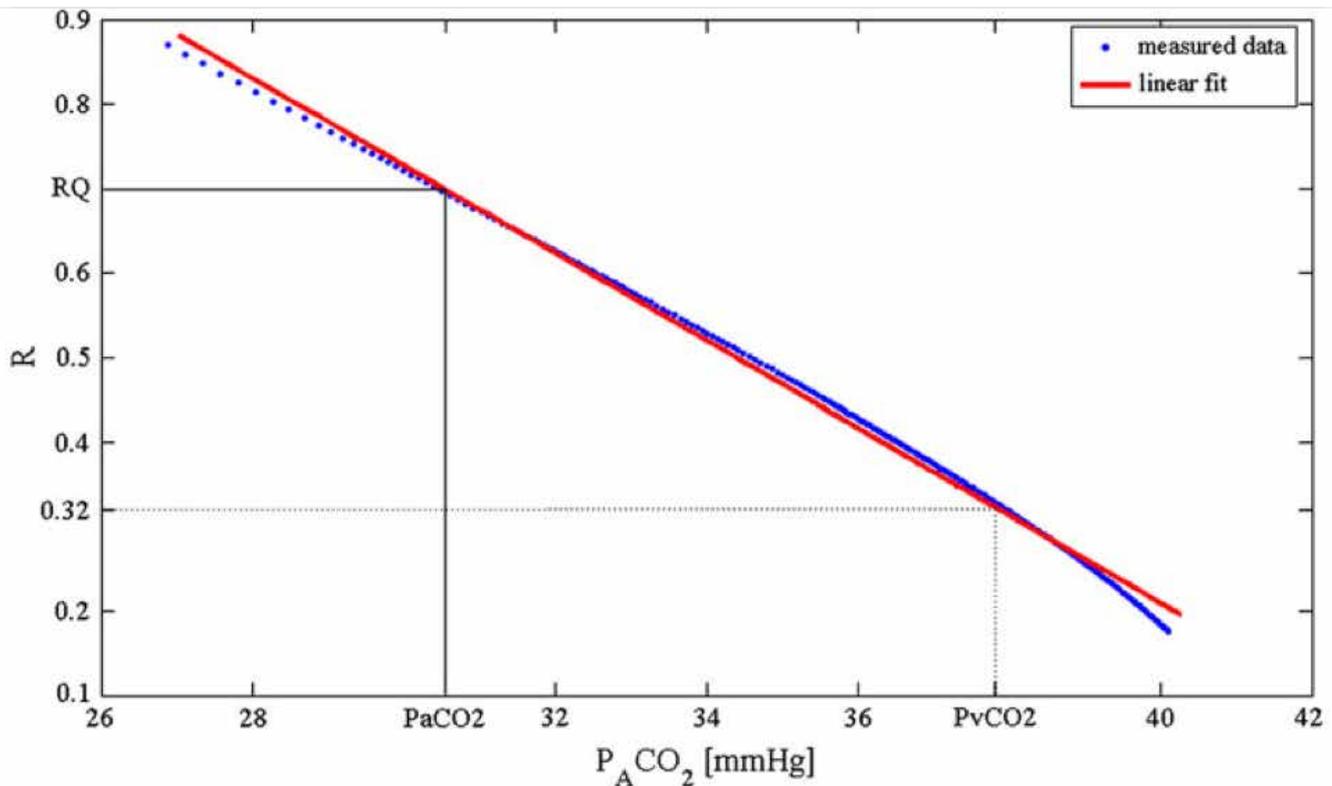


Figura 4. R come funzione di $P_A CO_2$ durante una espirazione prolungata ottenuta in un paziente ventilato con $F_I O_2 = 40\%$. $P_A CO_2$ e $P_v CO_2$ sono ottenuti in corrispondenza di $R = 0.32$ e $R = RQ$

[Cecchini, S.].

Quando iniziamo a trattenere il respiro il valore della $P_A CO_2$ è inferiore e al punto di equilibrio maggiore al valore della $P_v CO_2$.

Durante l'apnea, per un breve periodo di tempo, la $P_A CO_2$ eguaglia la $P_v CO_2$. Ciò si verifica quando il rateo di scambio tra CO_2 e O_2 è pari a 0.32, poiché per ogni unità di volume di ossigeno presa dall'emoglobina del sangue venoso 0.32 volume di CO_2 è sostituito senza una variazione della $P_A CO_2$ [Godfrey, S.].

L'effetto Haldane prevede che il legame dell'ossigeno all'emoglobina renda il sangue più acido, e quindi faciliti lo spostamento dell'anidride carbonica dal sangue agli alveoli con due meccanismi principali.

L'emoglobina resa più acida rende più difficile il legame con l'anidride carbonica (carbaminoemoglobina), liberando maggiormente CO_2 .

Inoltre l'aumento di acidità dell'emoglobina fa sì che venga rilasciato un maggior numero di ioni idrogeno. Questi combinandosi con ioni bicarbonato formano dapprima acido carbonico, e successivamente H_2O e CO_2 , nel sangue, favorendone così il rilascio a livello alveolare.

Quindi nei tessuti si verificherà una maggiore assunzione di anidride carbonica, ed a livello alveolare se ne avrà una maggiore liberazione.

Attraverso la misura di VCO_2 durante la respirazione a riposo, conoscendo i valori di $P_A CO_2$ e $P_V CO_2$ determinati come precedentemente descritto e infine assumendo S costante e uguale a 4.7 mL/L mmHg è possibile calcolare la PBF attraverso l'equazione (7).

3.2 ALGORITMO DI GODFREY

Il secondo algoritmo trascura l'ipotesi di linearità per la curva di dissociazione della CO_2 adottata per il calcolo della PBF attraverso l'equazione (7).

Di conseguenza per il calcolo della PBF , con riferimento all'equazione (6), sono considerate le ricerche di McHardy [McHardy, G. J.] e Godfrey [Godfrey, S.] riguardo alla solubilità nel sangue della CO_2 . McHardy modificò le equazioni di Visser per il calcolo della concentrazione di CO_2 nel sangue ($CbCO_2$)

$$CbCO_2 = CpCO_2 \cdot [1 - (k_1 + k_2 + k_3)] \quad (9)$$

Dove k_1 , k_2 e k_3 sono espressi attraverso le seguenti espressioni empiriche:

$$k_1 = 0.0288Hb \quad (10)$$

$$k_2 = \frac{1}{2.244 - 0.422SaO_2} \quad (11)$$

$$k_3 = \frac{1}{8.74 - pH} \quad (12)$$

$CpCO_2$ può essere calcolata utilizzando l'equazione di Henderson-Hasselbach (H-H) che descrive, nei sistemi biologici e chimici, la relazione tra il pH e la concentrazione dell'acido impiegando la sua pK (il logaritmo negativo della sua costante di dissociazione acida).

$$CpCO_2 = 2.226 \cdot 0.0307 P_A CO_2 \cdot [1 + 10(pH - pK)] \quad (13)$$

Dove il pH si ricava utilizzando nuovamente l'equazione $H-H$, questa volta applicata alla concentrazione plasmatica di bicarbonato:

$$[HCO_3] = 0.0307 \cdot P_A CO_2 \cdot 10^{(pH-pK)}$$

da cui

$$pK = pH - \log \frac{[HCO_3]}{0.0307 PaCO_2} \quad (14)$$

Il valore 2.226 dell'equazione (13) corrisponde al fattore di conversione da $mEq L^{-1}$ a $mLCO_2$ ($100 mL^{-1}$), mentre il valore 0.0307 dell'equazione (13) è il coefficiente di solubilità della CO_2 nel plasma [$mEq (L mmHg)^{-1}$].

Ponendo $CbCO_2 = CaCO_2$ e conoscendo i valori di $P_A CO_2$ e $PvCO_2$, ottenuti attraverso i metodi precedentemente descritti, è possibile ottenere $CvCO_2$ attraverso i seguenti passaggi [Godfrey, S.]:

$$S^* = \frac{\Delta \log CCO_2}{\Delta \log PCO_2}$$

dove

$$\Delta \log CCO_2 = \log CvCO_2 - \log CaCO_2$$

e

$$\Delta \log PCO_2 = \log PvCO_2 - \log PaCO_2$$

sviluppando otteniamo

$$\log CvCO_2 - \log CaCO_2 = S^* \cdot (\log PvCO_2 - \log PaCO_2)$$

$$\log \frac{CvCO_2}{CaCO_2} = S^* \cdot \log \frac{PvCO_2}{PaCO_2}$$

$$CvCO_2 = CaCO_2 \cdot 10^{(\log \frac{PvCO_2}{PaCO_2} \cdot S^*)}$$

infine

$$CvCO_2 - CaCO_2 = CaCO_2 \cdot \left(10^{S^* \log \frac{PvCO_2}{PaCO_2}} - 1 \right) \quad (15)$$

dove S^* (solubilità dell'anidride carbonica nel sangue calcolata a partire da parametri fisiologici) è definita dalla seguente formula:

$$S^* = \frac{1}{2.5 + (BE \cdot 0.0469)} - 0.0141 \cdot (15 - Hb)$$

Considerando che $CaCO_2 \ll CvCO_2$ è possibile trascurare il valore di $CaCO_2$ al primo membro dell'equazione (15).

La PBF può essere espressa introducendo l'Eq. (15) nell'Eq. (6) tenendo conto dell'ipotesi semplificativa appena introdotta:

$$PBF = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{CaCO_2 \cdot \left(10^{S^* \log \frac{PvCO_2}{PaCO_2}} - 2 \right)}$$

I valori dei parametri SaO_2 , pH , Hb , $[HCO_3]$ e BE sono misurati attraverso l'analisi dei gas del sangue arterioso.

I due metodi descritti permettono una stima della porzione non smistata della PBF , ovvero la frazione di sangue che prende parte agli scambi di gas. La frazione smistata, F , viene calcolata utilizzando FIO_2 e PaO_2 , ottenuti attraverso l'analisi dei gas del sangue arterioso.

$$F = \frac{Q_s}{Q_t} \quad (18)$$

Infine la CO è calcolata utilizzando la seguente equazione:

$$CO = \frac{PBF}{1-F} \quad (19)$$

4. MATERIALI E METODI

4.1 POPOLAZIONE DI PAZIENTI

Tutti i venti pazienti reclutati per lo studio hanno affrontato un intervento cardiaco sotto anestesia generale e successivamente sono stati assistiti tramite ventilazione meccanica. Sono stati esclusi i pazienti emodinamicamente instabili che necessitavano di alte dosi di farmaci vasoattivi ($>5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ di dopamina o dobutamina), fluidi o soluzioni colloidali per il mantenimento della pressione, o concentrazioni di ossigeno inspirato maggiori del 60%. Il posizionamento di un catetere di Swan-Ganz è stato considerato necessario per il monitoraggio clinico e terapeutico. Una continua infusione di morfina, Propofol (anestetizzante), e bromuro di vecuronio (un bloccante neuromuscolare) assicurava che i pazienti rimanessero sedati e paralizzati durante tutto il periodo di studio; nel quale non sono stati registrati né problemi respiratori né attività muscolare spontanea.

4.2 PROTOCOLLI E MISURE

I pazienti sono stati fatti giacere supini durante tutto il periodo di studio. L'inizio delle analisi non avveniva prima di 90 minuti dall'ultimo intervento o perturbazione che avrebbe potuto modificare lo stato della circolazione o ventilazione del paziente in esame, inoltre grazie al catetere di Swan-Ganz e ad un catetere nell'arteria radiale i pazienti erano controllati e monitorati continuamente in modo tale da evitare ogni tipo di alterazione.

Prima dello studio veniva effettuata una verifica delle forme d'onda della pressione arteriosa polmonare per assicurare il giusto posizionamento del catetere di Swan-Ganz, veniva controllata la temperatura del bolo per l'analisi attraverso termodiluizione e inserite manualmente nel monitor del paziente le sue caratteristiche antropometriche. Tutti i pazienti hanno ricevuto iniezioni di soluzione salina a temperatura ambiente (21-24 °C) durante il trattamento.

La durata delle iniezioni era sempre inferiore a 4 s, per non influenzare le misure, inoltre queste venivano effettuate dallo stesso operatore. La determinazione della cardiac output attraverso il metodo della termodiluizione (CO_T) era eseguita dieci volte: 4 volte in condizioni di riposo, 3 volte dopo una sequenza di 10 espirazioni prolungate e 3 volte al termine della sessione. Al termine dell'indagine venivano prelevati campioni di sangue venoso e arterioso per l'analisi dei gas sanguigni.

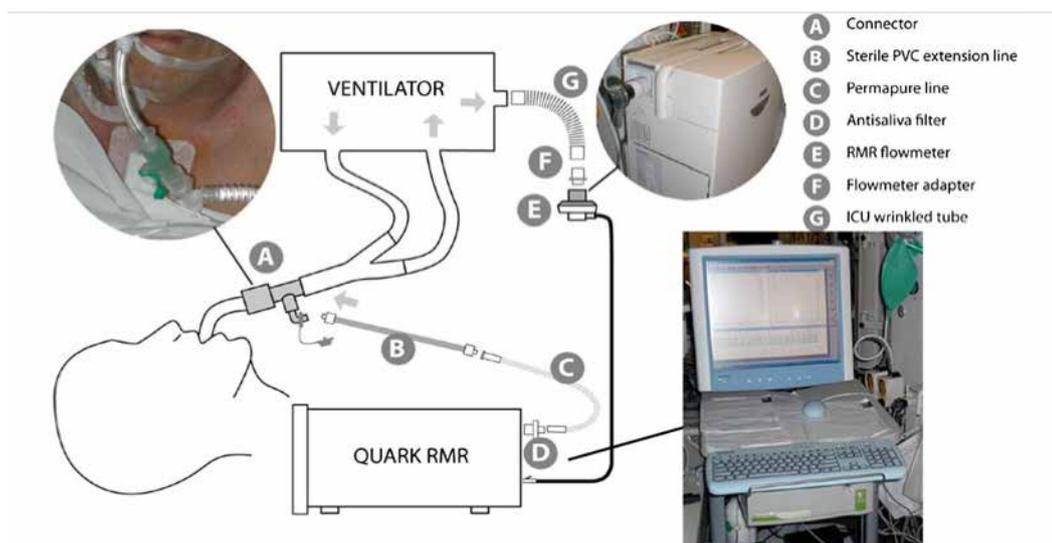


Figura 5. Rappresentazione schematica degli strumenti utilizzati per le misure [Cecchini, S.].

In condizioni di riposo, le misure della VCO_2 , RQ , $F_E O_2$ e $F_E CO_2$ erano continuamente registrate attraverso il Quark RMR, un carrello metabolico che opera campionando i gas dal Y-piece del circuito di respirazione meccanica. Le frazioni di O_2 e CO_2 inspirate ed espirate sono state misurate rispettivamente attraverso un sensore differenziale paramagnetico e un sensore ad infrarossi, mentre il flusso d'aria e la sua portata sono state misurate grazie ad un flussimetro a turbina posizionato all'uscita del ventilatore. Sia i sensori di ossigeno e anidride carbonica del Quark RMR sia il flussimetro a turbina effettuavano le misure dei gas con una frequenza di 25 campioni al secondo.

Prima di ogni sessione di studio gli analizzatori di ossigeno e anidride carbonica del carrello metabolico erano calibrati con una precisa miscela contenente il 5% di CO_2 e il 15% di O_2 , mentre il flussimetro a turbina era calibrato una volta al giorno con una siringa di 3 L.

Entrambi gli algoritmi per la stima della CO richiedono una valutazione della $PvCO_2$ e $PaCO_2$ attraverso l'induzione della espirazione prolungata.

Questa manovra era eseguita 20 volte per ogni paziente: una pausa di circa 2 minuti tra due manovre consecutive ha permesso il ritorno alle condizioni di riposo e l'assestamento degli scambi di gas del soggetto in esame.

In sintesi, la sequenza di prove, fissate dal protocollo clinico, è la seguente: 4 misure con la termodiluizione, 10 con la espirazione prolungata, 3 con la termodiluizione, 10 con la espirazione prolungata e altre 3 con la termodiluizione al termine della sessione.

Allo scopo di ottenere l'espirazione prolungata sono stati introdotti due elementi a livello delle ramificazioni del Y-piece all'interno del circuito di respirazione meccanica. Nel primo ramo è inserita una resistenza pneumatica dell'orifizio (Fig. 6-b) con un diametro di 1.2 mm, mentre nel secondo ramo è presente una valvola a palloncino (Fig. 6-a). Quando la valvola a palloncino è aperta la maggior parte del flusso di aria espirata scorre attraverso di essa.

Quando la valvola è chiusa la totalità del flusso di aria scorre invece attraverso la resistenza dell'orifizio e ciò permette di aumentare il tempo di espirazione.

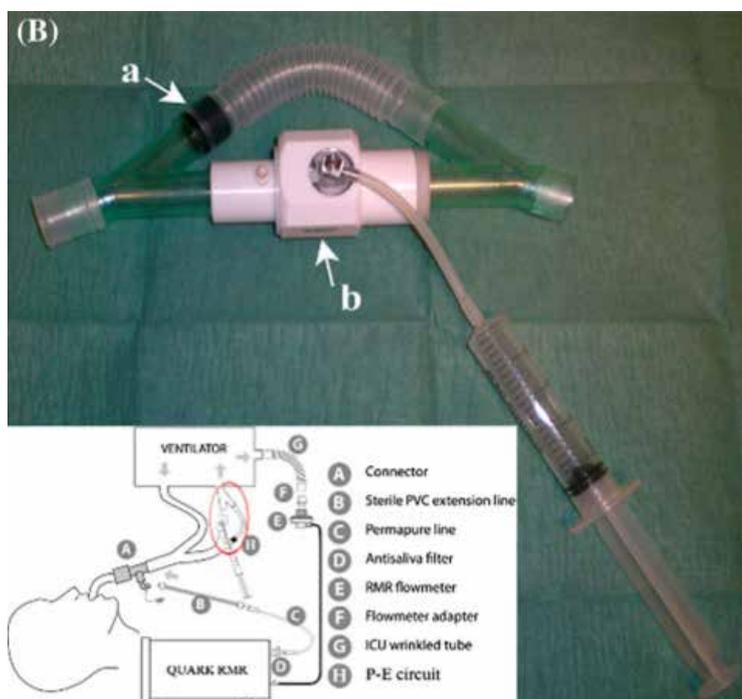


Figura 6. Rappresentazione della resistenza ad orifizio (b) e della valvola a palloncino (a) [Cecchini, S.].

Durante l'espiazione prolungata, il ventilatore si blocca in modo tale da evitare l'inizio dell'atto inspiratorio con il conseguente rischio di danni polmonari. Al termine della manovra la valvola a palloncino si sgonfia e il ventilatore si sblocca assicurando l'atto dell'inspirazione.

Una volta terminate tutte le analisi i dati registrati vengono processati ed elaborati attraverso una applicazione che effettua i seguenti passaggi:

1. Converte le frazioni molari dei gas in pressioni parziali ($P_A \text{CO}_2$ e $P_A \text{O}_2$);
2. Traduce i valori nelle condizioni standard di pressione, temperatura e umidità ($T = 0^\circ \text{C}$, $P = 760 \text{ mmHg}$, e assenza di vapore acqueo);
3. Riporta i valori in grafici;
4. Esegue l'elaborazione dei dati;
5. Dopo aver ottenuto i valori di $P_v\text{CO}_2$ e $P_a\text{CO}_2$ come precedentemente descritto, calcola la CO utilizzando i due algoritmi.

4.3 RESISTENZA PNEUMATICA DELL'ORIFIZIO

Per la realizzazione di tale progetto è stato creato un sistema pneumatico, dotato di una propria resistenza dell'orifizio, in grado di adattarsi al meglio al sistema respiratorio e di garantire la miglior ripetibilità delle misure.

La resistenza pneumatica dell'orifizio, utilizzata per aumentare il tempo di espiazione, è stata caratterizzata in vitro misurando la caduta di pressione generata a sui capi in funzione del flusso (Fig. 7).

Un controllore permette di modificare a piacere il flusso mentre un sensore permette di valutare il calo di pressione agli estremi della resistenza.

Durante le prove cliniche il flusso medio misurato era di circa 1.6 L min^{-1} a cui corrispondono $5 \text{ cmH}_2\text{O L}^{-1} \text{ min}$.

Questo valore ha permesso di migliorare la ripetibilità delle misure in accordo con Hlastala et al. [Hlastala, M. P.] che ha ottenuto una miglior ripetibilità rispetto alla espirazione prolungata non forzata inserendo all'interno della bocca del soggetto in esame una resistenza di $0.33\text{cmH}_2\text{O L}^{-1}\text{min}$. Un valore maggiore della resistenza potrebbe migliorare tale effetto.

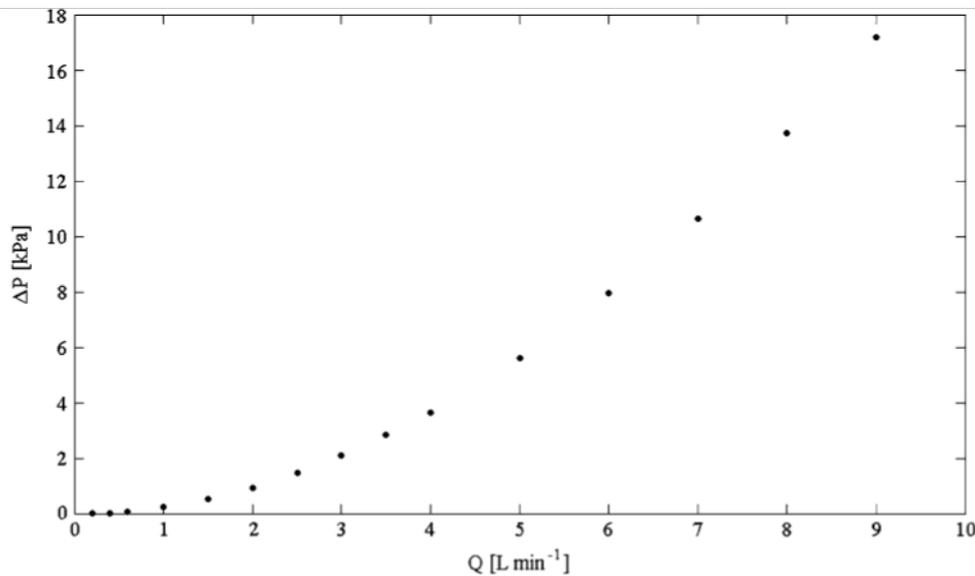


Figura 7. Valori di pressione (ΔP) e flusso (Q) misurati per la caratterizzazione in vitro della resistenza pneumatica dell'orifizio [Cecchini, S.].

4.4 ANALISI STATISTICA

Le misure per il calcolo della CO sono state ripetute dieci volte usando il metodo della termodiluizione e venti volte utilizzando i due approcci non invasivi (algoritmi di Kim e Godfrey) per ogni paziente. Nella tabella sono riportati i dati sperimentali, ognuno seguito dalla propria incertezza estesa.

Questa è calcolata moltiplicando l'incertezza standard per un fattore di copertura (CF) di 2.26 per la termodiluizione e di 2.09 per gli approcci non invasivi. I due fattori di copertura sono ottenuti considerando una distribuzione di Student con 9 gradi di libertà per la termodiluizione e 19 gradi di libertà per i due approcci non invasivi, e con un livello di confidenza del 95%.

Al fine di valutare la relazione tra i due metodi non invasivi e la termodiluizione, ogni misura non invasiva è accoppiata con la serie di misure più vicine nel tempo effettuate tramite termodiluizione. Successivamente il singolo valore della CO ottenuto tramite espirazione prolungata è relazionato con il valore medio della serie ottenuta tramite termodiluizione alla quale era accoppiato.

Entrambi i confronti tra gli algoritmi di Kim e Godfrey e la termodiluizione, e l'analisi delle loro correlazioni sono state svolte utilizzando vari metodi.

Tra questi ricordiamo: l'errore quadratico medio, il metodo sviluppato da Bland-Altman [Bland, J. M.], il t test di Student usato per comparare la media di 10 valori della COT con la media di 20 valori della CONI e infine le differenze percentuali (ΔCO) per ogni paziente. Queste differenze sono calcolate come errore percentuale relativo tra il valore medio della CO stimato tramite gli approcci non invasivi e quello calcolato tramite termodiluizione:

$$\Delta CO = \frac{CO_{NI} - CO_T}{CO_T} \cdot 100$$

Dove CO_{NI} è il valore della CO stimata con un approccio non invasivo (metodo di Kim e Godfrey) e CO_T il valore della CO stimata tramite termodiluizione.

5. ELABORAZIONE DEI DATI

5.1 RISULTATI

Patient	CO _T (L min ⁻¹)	CO _K (L min ⁻¹)	CO _G (L min ⁻¹)
P1	3.8 ± 0.1	3.7 ± 0.2	5.4 ± 0.3
P2	2.2 ± 0.2	1.7 ± 0.3	2.3 ± 0.3
P3	4.6 ± 1.0	4.5 ± 0.5	6.0 ± 0.6
P4	4.3 ± 1.0	4.0 ± 0.3	5.1 ± 0.3
P5	2.6 ± 0.1	2.4 ± 0.2	3.3 ± 0.3
P6	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.6	3.8 ± 0.8
P7	4.8 ± 1.0	4.2 ± 0.4	6.0 ± 0.6
P8	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.3	3.3 ± 0.4
P9	4.0 ± 0.3	3.5 ± 0.9	4.9 ± 1.0
P10	6.8 ± 3.0	6.6 ± 2.0	8.7 ± 2.0
P11	4.6 ± 0.3	4.3 ± 0.3	6.6 ± 0.5
P12	4.6 ± 1.0	4.6 ± 1.0	6.6 ± 1.0
P13	3.3 ± 1.0	3.1 ± 0.6	4.2 ± 0.6
P14	3.4 ± 0.2	2.8 ± 0.4	3.8 ± 0.4
P15	3.6 ± 0.2	3.6 ± 0.7	5.1 ± 0.9
P16	4.1 ± 0.3	3.5 ± 0.6	5.3 ± 0.8
P17	4.0 ± 0.2	3.8 ± 0.3	4.3 ± 0.4
P18	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.7	3.6 ± 0.8
P19	3.6 ± 0.2	3.8 ± 0.3	4.3 ± 0.4
P20	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.3	4.4 ± 0.4

Tabella 1. Nella tabella sono riportate le misure della CO ottenute tramite termodiluizione (CO_T) e tramite gli algoritmi di Kim e Godfrey (CO_K, CO_G) con la rispettiva incertezza estesa [Cecchini, S.].

Nella tabella 1 sono riportati i valori della CO ottenuta utilizzando i tre differenti metodi: ad ogni paziente, in un intervallo di circa 45 minuti, viene eseguita la termodiluizione (CO_T) per dieci volte, e la espirazione prolungata per venti volte. L'elaborazione dei dati, in accordo con l'algoritmo di Kim (CO_K) e l'algoritmo di Godfrey (CO_G), ha inizio successivamente alla sessione di misure. I dati sperimentali mostrano che il valore della CO stimato utilizzando l'algoritmo di Godfrey è mediamente più elevato del valore ottenuto utilizzando l'algoritmo di Kim (CO_G > CO_K per tutti i pazienti).

L'algoritmo di Kim mostra una leggera sottostima del valore della CO_T , in particolare presenta una differenza percentuale del -6% e una sottostima del -15% è riportata nel 90% dei casi.

Al contrario l'algoritmo di Godfrey sovrastima la CO_T : il valore della CO_G è più elevato della CO_T di circa +30%, la differenza percentuale è maggiore del +30% in 11 pazienti (55% dei casi) e del +67% nel peggiore dei casi.

La figura (Fig. 8) riporta le differenze percentuali per ogni paziente tra il valore medio della CO ottenuto tramite gli algoritmi di Kim e Godfrey e quello ottenuto tramite termodiluizione.

Nei due grafici (Fig 9.) seguenti sono riportati i valori della CO_K e della CO_G comparati con i valori della CO_T .

Come riportato precedentemente ogni valore stimato tramite i due metodi non invasivi è accoppiato con il valore medio della serie ottenuta tramite termodiluizione.

L'andamento dei grafici conferma la leggera sottostima dell'algoritmo di Kim e la più marcata sovrastima dell'algoritmo di Godfrey.

La regressione lineare implementata tra CO_K o CO_G (variabile dipendente) e CO_T (variabile indipendente) mostra: nel primo caso (CO_K vs. CO_T), una pendenza della retta di best fitting pari a 0.95 ($R = 0.82$), e nel secondo caso (CO_G vs. CO_T) una pendenza pari a 1.30 ($R = 0.81$).

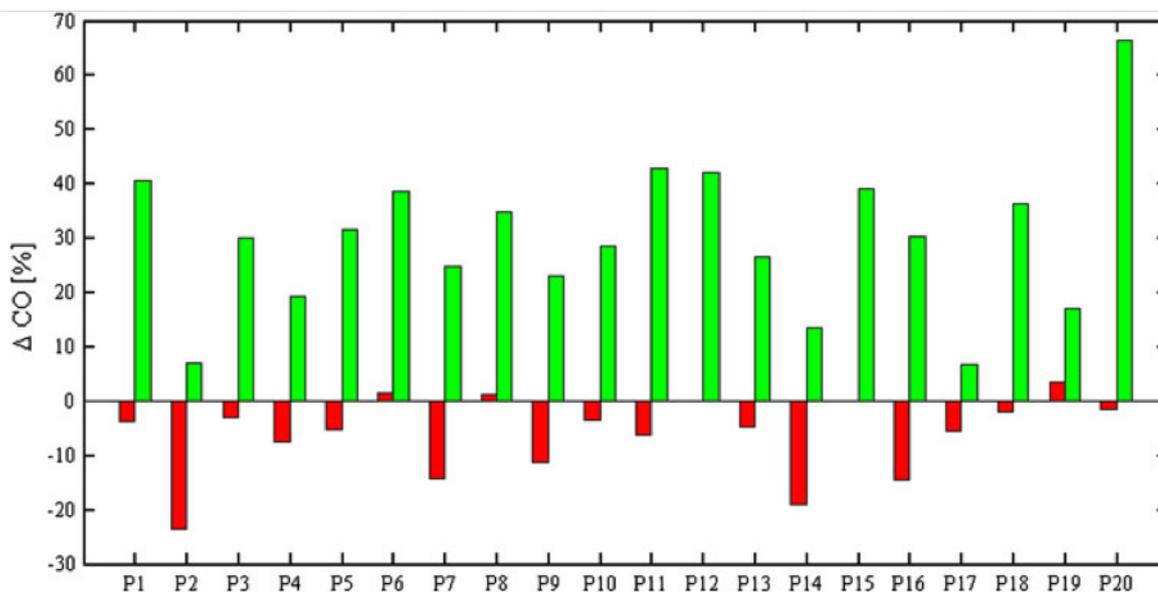


Figura 8. Differenze percentuali tra i valori della CO ottenuti con metodi differenti per ogni paziente: CO_K e CO_T (barre rosse), CO_G e CO_T (barre verdi) [Cecchini, S.].

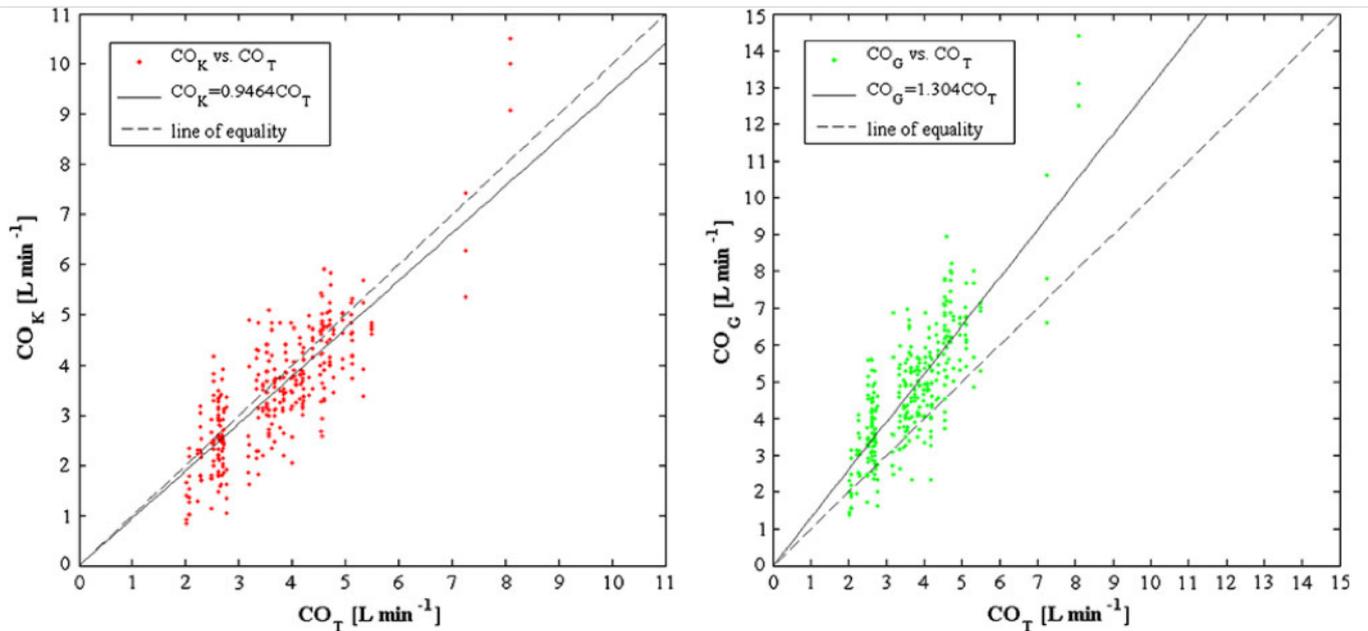


Figura 9. Nei due grafici sono riportati i valori della CO_K (sinistra) e CO_G (destra) in funzione della CO_T [Cecchini, S.].

5.2 DISCUSSIONE

In letteratura si possono trovare diverse valutazioni comparative tra tecniche minimamente invasive e la termodiluzione. Per esempio Peyton e Chong [Peyton, P.

J. & Chong, S. W.] hanno analizzato i risultati di 47 studi riguardo il confronto tra pulse contour technique, partial CO_2 rebreathing, esophageal Doppler, transthoracic electrical bioimpedance, e la termodiluzione. Nessuno di questi quattro metodi ha mostrato una differenza percentuale minore del 30% se comparata con i valori ottenuti tramite termodiluzione (indicato come criterio di accettabilità [Crithcley, L. A.]).

Nello studio presentato, l'algoritmo di Kim mostra una buona intesa con la termodiluzione (-0.21 L min^{-1} , -6%), al contrario l'algoritmo di Godfrey mostra una significativa e sistematica sovrastima ($+30\%$).

Il metodo di Kim dimostra una migliore precisione e percentuale di errore (0.72 L min^{-1} , 39%) leggermente minore rispetto alle altre tecniche non invasive (1.1 L min^{-1} , 42%), mentre la precisione e la percentuale di errore stimata per il metodo di Godfrey sono comparabili con i valori riportati da Peyton et al.

In un precedente studio, Hlastala et al. [Hlastala, M. P.] hanno applicato la espirazione prolungata a soggetti collaborativi (più di 13 pazienti) e hanno riportato una SD media di 1.7 L min⁻¹.

Questo valore risulta molto maggiore se comparato con quelli descritti precedentemente e ciò può essere dovuto alla procedura di elaborazione dei dati, alla variabilità della fase di espirazione che risulta maggiore su soggetti collaborativi rispetto a quelli sedati, e sull'utilizzo di una resistenza pneumatica con un valore inferiore rispetto a quella utilizzata in questa indagine.

Inoltre i pazienti che hanno subito un intervento chirurgico mostrano variazioni emodinamiche e respiratorie più marcate, il che può incrementare la variabilità delle misure della CO.

La sottostima della CO ottenuta tramite il metodo di Kim potrebbe essere dovuta a due classi di fattori differenti.

La prima classe di fattori è direttamente correlata al tipo di approccio utilizzato:

1. Sistematica sovrastima della pendenza della relazione lineare tra $P_A\text{CO}_2 - R$;
2. Sottostima del valore di CO_2 misurato alla bocca, probabilmente causato dalla contaminazione di gas durante l'espirazione attraverso lo spazio morto, e la conservazione nei polmoni di una parte di CO_2 espirata;
3. Diminuzione del ritorno venoso che accompagna l'espirazione prolungata, come nella manovra di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa);
4. Sottostima del rapporto Q_S/Q_T utilizzato per calcolare l'efficacia dell'ossigenazione polmonare.

Il secondo gruppo di fattori è connesso alla sovrastima della CO attraverso termodiluizione: Botero et al. [Botero, M.] hanno trovato una sovrastima maggiore del 41% mentre Bajorat et al. [Bajorat, J.] di circa 48% se comparato con il metodo che utilizza un flussometro a tempo di transito per la misura del flusso aortico. Inoltre la termodiluizione può essere influenzata dalla durata delle iniezioni e della temperatura del bolo.

Il metodo introdotto da Godfrey porta ad una sovrastima del valore della CO . Siccome l'algoritmo di Godfrey prende in considerazione solamente soggetti sani, alcuni parametri misurati in questo studio potrebbero superare i normali range, e in particolare: tutti i pazienti iscritti hanno subito una ventilazione meccanica in seguito ad un intervento chirurgico perciò hanno valori più alti di SaO_2 (approssimativamente del 100%) e più bassi di Hb (sotto i 10 g in 100 mL di sangue).

Questo potrebbe essere una delle cause della sottostima delle differenze artero-venose della concentrazione di CO_2 . In questo studio, come spesso avviene in ambito di ricerca scientifica, sono state effettuate ipotesi e assunzioni riguardanti entrambi i metodi utilizzati.

Una ipotesi condivisa con il metodo di Fick e con altri metodi, incusa la termodiluizione, è che il valore ottenuto costituisce il valore medio della CO durante l'intero periodo di misure.

Per di più si assume che la CO non sia alterata dall'inspirazione prolungata. In generale la teoria di base considera lo scambio di gas che avviene nei capillari polmonari uguale a quello che si verifica a livello degli alveoli.

Ciò implica che tutta la CO_2 che partecipa negli scambi di gas alveolari è rilasciata, senza nessuna ritenzione nei polmoni, mentre l'inspirazione procede e la pressione parziale di CO_2 aumenta.

Un'altra ipotesi è che il gas alveolare si equilibri con il gas nel sangue arterioso e quello presente nello spazio morto sia presto espirato, in accordo con l'incremento lineare nella curva della pressione parziale della CO_2 .

Il metodo assume anche che le frazioni e le concentrazioni di gas espirato nei plateau della curva siano uguali a quelli dei gas alveolari, considerando l'ipotesi di perfetta miscelazione.

Una ulteriore potenziale limitazione nell'algoritmo di Kim consiste nella difficoltà della valutazione dei cambiamenti di $PvCO_2$ durante l'inspirazione prolungata. Questi cambiamenti possono essere causati da un incremento di CO_2 nel sangue dovuto al ricircolo.

Un'altra potenziale fonte di errore può essere associata alle pulsazioni nel flusso del gas a causa del flusso pulsatile del sangue: rapidi cambiamenti nella concentrazione dei gas alveolari inducono ulteriori oscillazioni nel flusso di O_2 e CO_2 [Hlastala, M. P.].

Infine, il metodo della espirazione prolungata potrebbe non essere adatto per soggetti che soffrono di malattie che provocano ostruzioni polmonari, poiché un campione rappresentativo di gas alveolare non può essere ottenuto con un così elevato grado di incertezza in questi soggetti, e in soggetti con ventilazione-perfusione irregolari.

Il metodo descritto è risultato sicuro grazie all'uso di tre misure precauzionali:

1. Durante l'espirazione prolungata, il ventilatore viene bloccato in modo tale da evitare l'inizio dell'atto inspiratorio con il conseguente rischio di danni polmonari (volutrauma e barotrauma);
2. I pazienti sono continuamente monitorati sia dal ventilatore sia da monitor cardiaci;
3. Durante le manovre il personale è rimasto sempre vigile e pronto ad interrompere le analisi in caso di potenziali danni.

Potenziali rischi di ipossia e ipercapnia possono essere collegati alla presenza di occlusioni all'interno del circuito respiratorio.

Una leggera ipossia può verificarsi a causa dell'assenza del ricambio di gas in un significativo intervallo di tempo, mentre l'ipercapnia è dovuta a una progressiva riduzione del rateo di espulsione di CO_2 durante l'espirazione prolungata.

CONCLUSIONI

I risultati incoraggianti riportati in questo studio dovrebbero essere valutati considerando anche i vantaggi che la tecnica potrebbe portare, insieme all'assenza di cannulazione e prelievo di sangue: è semplice da eseguire, non sono necessarie apparecchiature ingombranti, le misurazioni possono essere ripetute dopo brevi intervalli e il tempo necessario per eseguire la manovra è relativamente limitato. Ciò consente un'esecuzione seriale della manovra su un soggetto, senza richiedere un tempo di recupero eccessivo, e rende il metodo adatto per stati relativamente instabili, come nei pazienti sottoposti a terapia intensiva.

Il metodo ha mostrato un buon accordo con la termodiluizione e una precisione paragonabile a quella di altri metodi minimamente invasivi.

I risultati ottenuti motivano ulteriori studi clinici e lavoro analitico per determinare meglio il potenziale di questa applicazione in terapia intensiva per il monitoraggio dei pazienti critici.

In conclusione i recenti sviluppi nel campo della ventilazione meccanica potrebbero consentire l'integrazione dell'approccio proposto nei moderni ventilatori artificiali, rendendo le misurazioni di CO non invasive una parte di routine del monitoraggio postoperatorio per i pazienti ventilati.

RIFERIMENTI

Bajorat, J., Hofmockel, R., Vagts, D. A., Janda, M., Pohl, B., Beck, C., & Noeldge-Schomburg, G. (2006).

Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *European journal of anaesthesiology*, 23(1), 23-30.

Bland, J. M., & Altman, D. (1986).

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. The lancet, 327(8476), 307-310.

Botero, M., Kirby, D., Lobato, E. B., Staples, E. D., & Gravenstein, N. (2004). Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO₂ rebreathing. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 18(5), 563-572.

Cecchini, S., Schena, E., Notaro, M., Carassiti, M., & Silvestri, S. (2012). Non-invasive estimation of cardiac output in mechanically ventilated patients: a prolonged expiration method. *Annals of biomedical engineering*, 40(8), 1777-1789.

Critchley, L. A., & Critchley, J. A. (1999).

A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of clinical monitoring and computing*, 15(2), 85-91.

Dispense corso di Bioingegneria 2017/2018, prof. Gianni Gnudi, corso di laurea in Ingegneria Biomedica, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna – sede di Cesena.

Ehlers, K. C., Mylrea, K. C., Waterson, C. K., & Calkins, J. M. (1986).

Cardiac output measurements. A review of current techniques and research. Annals of biomedical engineering, 14(3), 219-239.

Faddy, S. C. Cardiac output, Fick technique for. In: Encyclopedia for Medical Devices and Instrumentation, edited by J. G. Webster. New York: Wiley-Interscience, 1988, pp. 12-21.

Gedeon, A., Forslund, L., Hedenstierna, G., & Romano, E. (1980). A new method for noninvasive bedside determination of pulmonary blood flow. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 18(4), 411-418.

Gedeon, A., Krill, P., & Österlund, B. (2002). Pulmonary blood flow (cardiac output) and the effective lung volume determined from a short breath hold using the differential Fick method. *Journal of clinical monitoring and computing*, 17(5), 313-321.

Godfrey, S. (1970). Manipulation of the indirect Fick principle by a digital computer program for the calculation of exercise physiology results. *Respiration*, 27(6), 513-532.

Hlastala, M. P., Wranne, B., & Lenfant, C. J. (1972). Single-breath method of measuring cardiac output--a reevaluation. *Journal of applied physiology*, 33(6), 846-848.

Kim, T. S., Rahn, H., & Farhi, L. E. (1966). Estimation of true venous and arterial PCO₂ by gas analysis of a single breath. *Journal of applied physiology*, 21(4), 1338-1344.

Linnarsson, D., & Larsson, H. (1985). Pulmonary blood flow determination with selective rebreathing of CO₂. *Clinical Physiology*, 5, 39-48.

McHardy, G. J. (1967). The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood. *Clinical science*, 32(2), 299.

Normann, R. A., Johnson, R. W., Messinger, J. E., & Sohrab, B. (1989). A continuous cardiac output computer based on thermodilution principles. *Annals of biomedical engineering*, 17(1), 61-73.

Peyton, P. J., & Chong, S. W. (2010). Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care A meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(5), 1220-1235.

Peyton, P. J., Thompson, D., & Junor, P. (2008). Non-invasive automated measurement of cardiac output during stable cardiac surgery using a fully integrated differential CO₂ Fick method. *Journal of clinical monitoring and computing*, 22(4), 285.

Sackner, M. A. (1987). Measurement of cardiac output by alveolar gas exchange. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Gas Exchange*, 233-255.

