

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

**SEDE DI CESENA**

---

**SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**Sistemi per trattamenti di circolazione  
extracorporea per pazienti critici affetti da  
insufficienza respiratoria acuta ipercapnica**

**Elaborato in Ingegneria Clinica**

Relatore

Prof Claudio Lamberti

Presentato da

Chiara Moretti

Correlatore

Dott.sa Roberta Sacchetti

Sessione II

Anno Accademico 2011/2012

[Digitare il testo]

# Indice:

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
<b>1. RIMOZIONE DELLA CO2.....</b>	<b>3</b>
1.1 INTRODUZIONE ALL'IPERCAPNIA .....	3
2.1 LA STORIA.....	4
<b>2. FISIOPATOLOGIA DELLA RESPIRAZIONE .....</b>	<b>6</b>
1.2 FISILOGIA DELLA RESPIRAZIONE .....	6
2.2 INSUFFICIENZA RESPIRATORIA (IR) .....	11
3.2 ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SINDROME (ARDS) .....	13
4.2 ACUTE LUNG INJURY(ALI).....	15
5.2 BRONCO PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO).....	15
6.2 VENTILAZIONE MECCANICA .....	17
7.2 VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY(VILI).....	18
<b>3.1 DALL'ECMO ALLA DECAPNEIZZAZIONE .....</b>	<b>20</b>
1.3 RIMOZIONE EXTRACORPOREA DI ANIDRIDE CARBONICA (ECCO2R) .....	20
2.3 TRATTAMENTO ECMO .....	23
3.3 DECAPNEIZZAZIONE .....	28
<b>4. SISTEMI DI DECAPNEIZZAZIONE .....</b>	<b>32</b>
1.4 ILAACTIVE (NOVALUNG COMPAGNIA TEDESCA) .....	32
2.4 HEMOLUNG (ALUNG COMPAGNIA STATUNITENSE).....	32
3.4 DECAPSMART (HEMODEC COMPAGNIA ITALIANA) .....	33
4.4 AMPLYA (BELLCO COMPAGNIA ITALIANA) .....	34
5.4 CARDIOHELP (MAQUET COMPAGNIA TEDESCA) .....	35

<b>5. SetPALP (POMPA-PROTEZIONE DEL POLMONE ASSISTITA) .....</b>	<b>37</b>
1.5 CARATTERISTICHE E PRESTAZIONI .....	37
2.5 CARATTERISTICHE DELLO SCAMBIATORE .....	41
<b>6. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI .....</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAFIA E CONSULTAZIONI .....</b>	<b>45</b>



# INTRODUZIONE

L'importante numero di pazienti ricoverati in terapia intensiva con gravi insufficienze respiratorie sta portando parecchi dei migliori ospedali ad avvicinarsi a tecniche sempre più innovative e specializzate nel settore.

Il mio elaborato nasce dall'interesse in particolare dell'Ospedale M. Bufalini di Cesena di aprire una gara d'appalti per l'inserimento nel parco macchine di una nuova attrezzatura specificatamente dedicate alla rimozione della CO<sub>2</sub> dal sangue.

Le patologie polmonari sono una delle maggiori cause di morte nei paesi sviluppati, per questo già in passato soprattutto nei casi neonatali si è pensato di intervenire sul paziente rimuovendo la CO<sub>2</sub> [cap1].

Quando il sistema respiratorio non funziona in maniera adeguata si parla di Insufficienza respiratoria (IR) della quale esistono varie forme ARDS (sindrome da distress respiratorio), ALI (danno polmonare acuto), BPCO (bronco pneumopatia cronica ostruttiva). La ventilazione meccanica comunemente usata nei casi di IR, è però provato che per pazienti critici causa ulteriori traumi e lesioni ai polmoni, la VILI [cap2]

Da qui l'idea di supportare il paziente con un circuito extracorporeo avente lo scopo primario di eliminare la CO<sub>2</sub> dal corpo e fornire un supporto respiratorio senza danni ai polmoni. La prima tecnica utilizzata è l'ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana). Ma questa tecnica di grande potenzialità è altamente invasiva, richiede un'equipe di medici specializzati e ancora oggi è limitata a pochi centri ospedalieri e soprattutto a pazienti gravissimi che rispondono a dei protocolli pre impostati. [cap 3]

La decapneizzazione rappresenta un livello intermedio tra ventilazione polmonare e ECMO. E' una tecnica meno invasiva con la quale è possibile rimuovere la CO<sub>2</sub> nel sangue senza causare danni al paziente.

Attualmente in commercio sono disponibili diversi sistemi di decapneizzazione. Tra questi la mia attenzione si è rivolta all' "ultimo arrivato in casa Maquet": il sistema Cardiohelp, nello specifico il Set-palp dedicato a questa tecnica. [cap 3-4].

La speranza per il futuro è quella di arrivare a poter utilizzare questo tipo di trattamento non più solo in terapia intensiva, ma farlo diventare una sorta di dialisi renale da poter essere eseguita in day hospital.[cap 5]

# 1. RIMOZIONE DELLA CO<sub>2</sub>

## 1.1 INTRODUZIONE ALL'IPERCAPNIA

L'ipercapnia è l'aumento della quantità di anidride carbonica presente nel sangue. Tale fenomeno si verifica in tutti i casi in cui, per processi patologici di varia natura, vengono ostacolati gli scambi gassosi tra l'aria e il sangue a livello del tessuto polmonare. L'organismo reagisce a questa condizione, per contrastarla, aumentando la frequenza degli atti respiratori: questo meccanismo di controllo della concentrazione dell'anidride carbonica nel sangue si attiva attraverso una stimolazione del centro respiratorio quando questo meccanismo di compenso viene superato, l'accumulo di anidride carbonica esercita un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale, con cefalea, confusione e coma. Una ipercapnia si osserva costantemente negli stati di insufficienza respiratoria. La somministrazione di ossigeno può aggravare ulteriormente il quadro, stimolando una riduzione ulteriore della frequenza degli atti respiratori. Tipici esempi di patologie che generano ipercapnia sono l'asma e la bronco pneumopatia cronica ostruttiva ma anche alcune patologie ostruttive delle vie aeree come polmoniti, edema ed embolia polmonare. L'organismo risponde creando una sorta di compenso attraverso l'aumento dei bicarbonati (e dunque di basi) nel sangue, correggendo l'acidosi di base e raggiungendo il cosiddetto stato di ipercapnia cronica compensata. Questo meccanismo compensatorio è efficace fino a quando il rene riesce a riassorbire gli ioni bicarbonato  $\text{HCO}_3^-$  ma può, dopo un po' di

tempo, diventare insufficiente e, comunque, è di scarsa efficacia se l'ipercapnia si instaura rapidamente.

## **2.1 LA STORIA**

Secondo i dati della World Health Organization (WHO) le patologie polmonari sono la terza causa di morte nei paesi sviluppati. L'idea di supportare il paziente parzialmente, attraverso la rimozione della CO<sub>2</sub>, fu proposta nel 1977 da Kolobow et al. Il primo caso fu di una neonata ricoverata in rianimazione per aspirazione di meconio, la piccola fu collegata a una macchina cuore-polmone. Gli infermieri si affezionarono a questa bambina e la chiamarono Speranza. Dopo tre giorni di sostegno extracorporeo Speranza recuperò, visto il successo, ci furono altri bambini con vari problemi ad essere sottoposti a questo trattamento. Negli anni a seguire il numero di casi crebbe, ed altri centri svilupparono la tecnologia. Nel 1980 l'università di Irvine-California attraverso una serie di studi e seminari la fece diventare la tecnica standard per la gestione dei bambini. Questa tecnica divenne nota come Extracorporeal Membrane Oxygenation (ossigenazione membranosa extracorporea) o ECMO. Questa tecnica si propone di prevenire ulteriori danni ai polmoni malati riducendo il loro stress meccanico, in pratica attuavano un ("riposo polmonare") applicando solo pochi atti ventilatori con bassi volumi e basse pressioni di picco inspiratorie. Tramite questa tecnica l'apporto di ossigeno e la rimozione di anidride carbonica sono dissociati: l'ossigenazione avviene principalmente attraverso la via naturale dei polmoni e l'anidride carbonica viene rimossa tramite il polmone artificiale. Tale tecnica

tuttavia è risultata di scarsa applicabilità clinica a causa delle caratteristiche tecniche del sistema. Nel corso del tempo altri studi hanno proposto nuovi sistemi extracorporei selettivi per la rimozione della CO<sub>2</sub> che hanno eliminato gli inconvenienti che limitavano l'utilizzo della metodica. Tali sistemi sono in grado di ridurre i livelli di CO<sub>2</sub> dal 20% al 35% e consentire quindi di poter proteggere il polmone.

Le principali situazioni patologiche nelle quali la questi sistemi possono trovare applicazione sono:

- Insufficienza Respiratoria ipercapnica ipossemica(IR)
- Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)
- Acute lung injury – danno polmonare acuto (ALI)
- Bronchiti croniche (BPCO)
- Chirurgia toracica della trachea
- Politraumatizzati
- H1N1

## **2. FISIOPATOLOGIA DELLA RESPIRAZIONE**

### **1.2 FISIOLOGIA DELLA RESPIRAZIONE**

Nelle cellule del nostro organismo l'energia indispensabile alla vita è ottenuta bruciando gli zuccheri in presenza d'ossigeno. Il sangue rifornisce costantemente le cellule d'ossigeno e, sempre per mezzo del sangue, l'anidride carbonica è allontanata velocemente. Solo un continuo e costante apporto d'ossigeno fresco e un ininterrotto e valido allontanamento della CO<sub>2</sub> garantiscono, perciò, una buona combustione e la vita stessa. Il sangue, poi, quando giunge nei polmoni, scarica l'anidride carbonica accumulata, che viene eliminata svuotando i polmoni, e si carica d'ossigeno fresco, quando vengono riempiti di aria. La respirazione ha la funzione di fornire all'organismo un adeguato apporto di ossigeno e rimuovere l'anidride carbonica. Per eseguire questo compito il sistema respiratorio ha a disposizione una pompa composta da parete toracica, muscoli respiratori, dai centri nervosi che controllano i muscoli e dai nervi che connettono i centri nervosi ai muscoli. La pompa esegue un lavoro creando un gradiente pressorio che permette l'introduzione di aria attraverso le vie aeree (trachea, bronchi e loro diramazioni) convogliandola in un'area in cui avviene lo scambio di gas tramite gli alveoli e la barriera emato-capillare (superficie respiratoria). Il sistema ventilatorio è composto essenzialmente da due parti: una struttura che garantisce lo scambio di gas (il polmone) e una pompa che assicura la ventilazione. La respirazione quindi si esercita su vari livelli:

1) Sistema Nervoso Centrale

- 2) Muscoli e parete toracica
- 3) Vie aeree e loro diramazioni
- 4) Superficie respiratoria
- 5) Sistema Cardio-Circolatorio

La respirazione si svolge inoltre attraverso tre meccanismi:

Ventilazione: il passaggio dell'aria dall'ambiente agli alveoli.

Diffusione: il movimento dei gas dagli alveoli ai capillari (O<sub>2</sub>) e viceversa (CO<sub>2</sub>).

Circolazione: la modalità con la quale l'O<sub>2</sub> viene trasportato e ceduto ai tessuti periferici.

Gli scambi gassosi avvengono per diffusione, il movimento del gas attraverso la membrana è descritto dalla legge di Fick sulla diffusione passiva, espressa dalla formula seguente:

$$V_{\text{gas}} = \frac{d_{\text{gas}} A}{(P_A - P_B) t}$$

dove:

$V_{\text{gas}}$  = volume di gas che diffonde nell'unità di tempo

$d_{\text{gas}}$  = coefficiente di diffusione di quel gas

$t$  = spessore della membrana

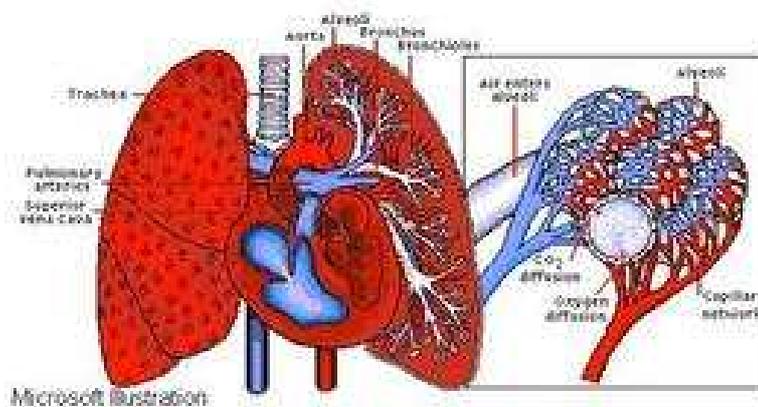
$A$  = area della superficie attraversata

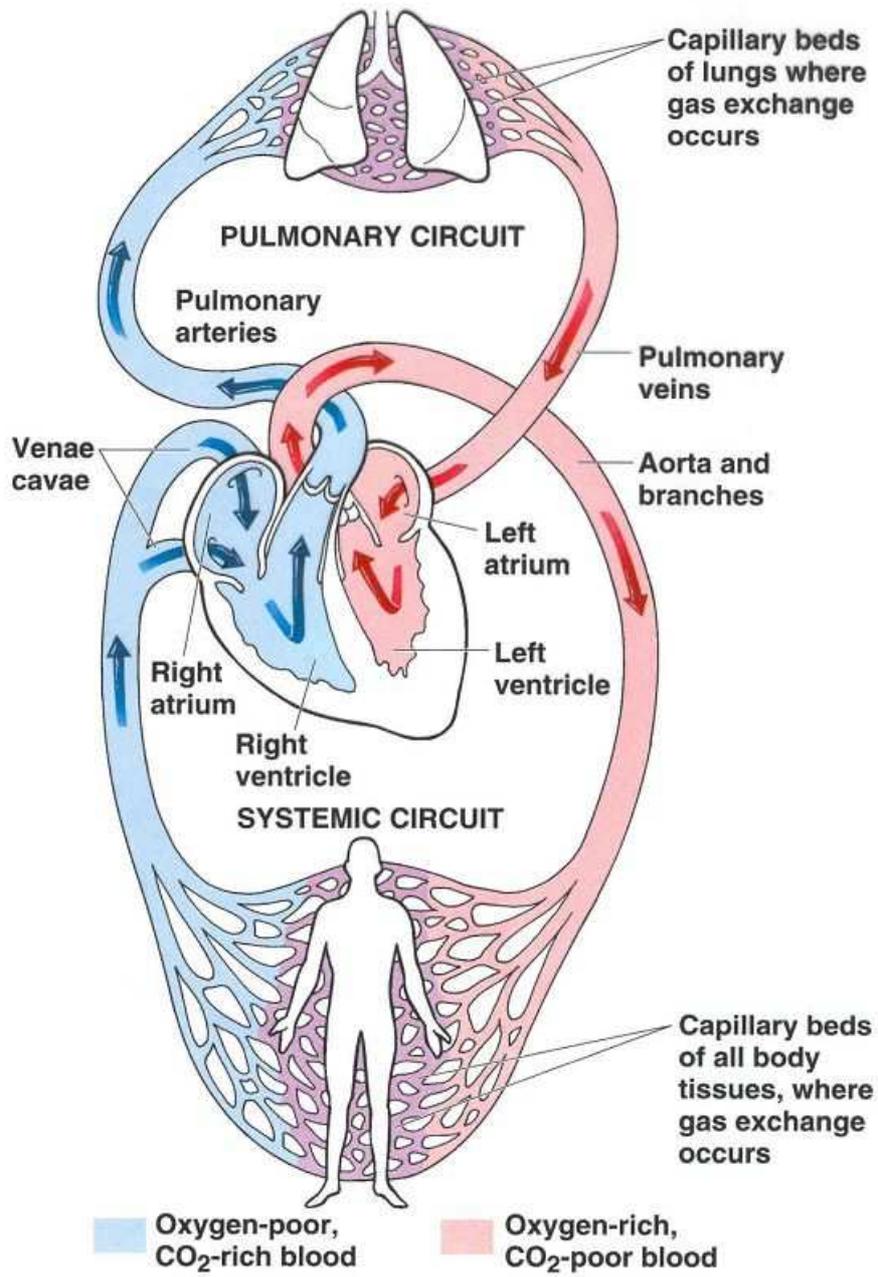
$P_A$ ,  $P_B$  = pressioni parziali dei gas ai due lati della membrana (il segno è stato trascurato, ma il flusso avviene sempre dai punti a pressione maggiore verso i punti a pressione minore.)

Basandoci sull'equazione di Fick, si può dedurre che lo scambio di un dato gas ( $V_{\text{gas}}$ ) può essere aumentato aumentando la superficie disponibile allo scambio del gas, diminuendo lo spessore dell'interfaccia, aumentando il coefficiente di diffusione, oppure aumentando il gradiente di pressione. In condizioni normali, lo spessore dell'interfaccia ( $t$ ) ed il coefficiente di diffusione ( $d$ ) sono costanti e quindi non contribuiscono in maniera significativa alla capacità di scambio del gas. Per quanto riguarda il caso specifico degli scambi gassosi a livello polmonare, il coefficiente di diffusione è dipendente dalla solubilità del gas, temperatura e dalla permeabilità dell'interfaccia. Le differenze del coefficiente di diffusione, del gradiente di pressione e del meccanismo di trasporto nel sangue fra  $O_2$  e  $CO_2$  saranno i meccanismi che scambieranno i gas nell'interfaccia della membrana alveolo-capillare. Un'ulteriore variabile di cui tenere conto è rappresentata dal fatto che i gas presenti nell'ambiente del capillare polmonare sono in continuo movimento essendo trasportati dal sangue. Pertanto, le quantità di  $O_2$  e  $CO_2$  trasferite nell'unità di tempo, rispettivamente dall'alveolo al sangue e dal sangue all'alveolo, sono influenzate da numerosi fattori:

- Gradiente di pressione parziale dei gas
- Permeabilità della membrana limitante.
- Area della superficie di diffusione dei gas.
- Tempo di contatto o permanenza del sangue sulla superficie di scambio.
- Volume di sangue esposto sulla superficie di scambio.
- Velocità di reazione dei gas con il sangue

Se la quantità d'ossigeno diminuisce si parla d'ipossiemia, mentre se la quantità d'anidride carbonica aumenta in modo anomalo, di ipercapnia. La contemporanea presenza di queste due situazioni caratterizza l'insufficienza respiratoria.





## 2.2 INSUFFICIENZA RESPIRATORIA (IR)

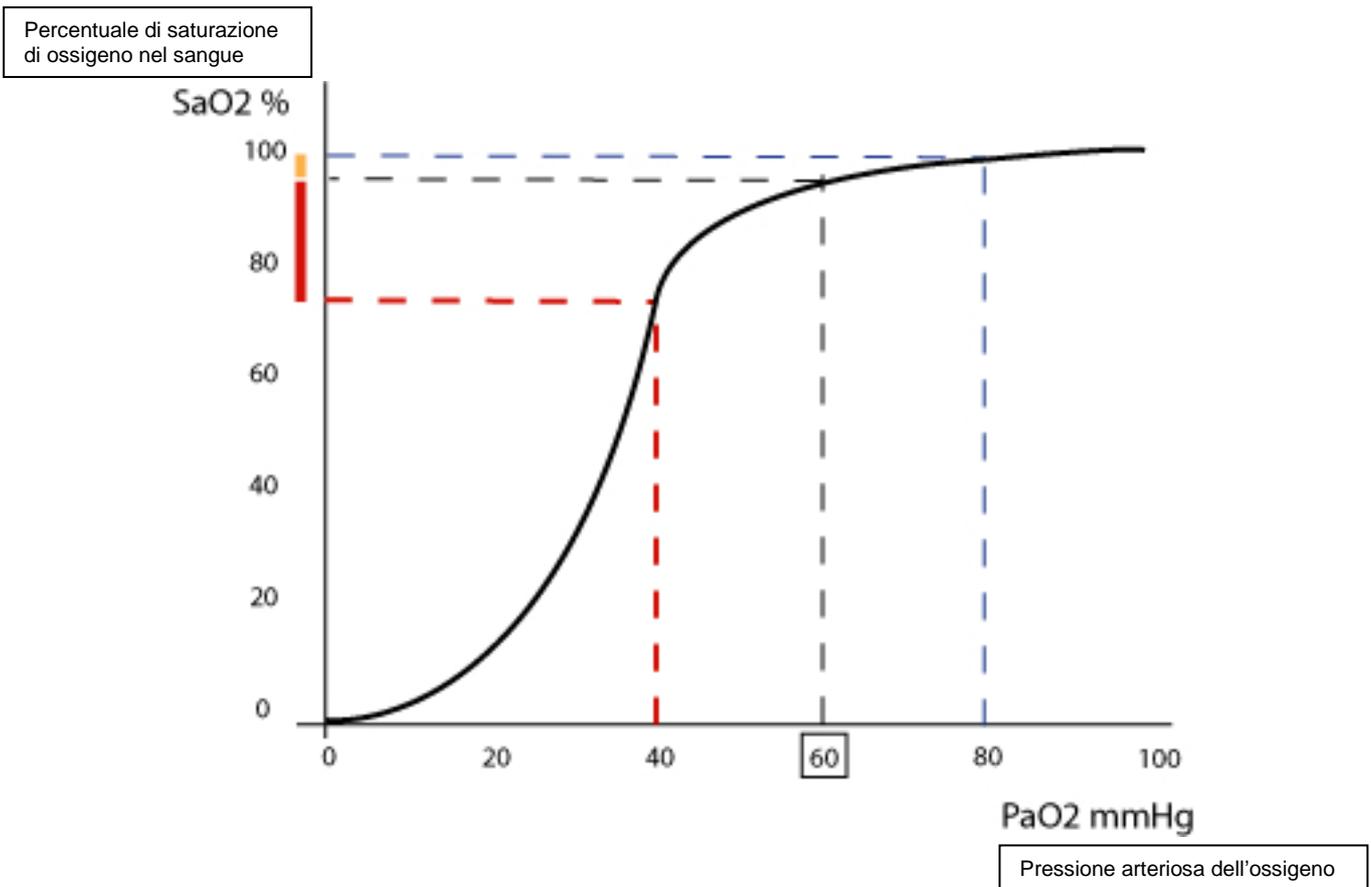
L'IR è l'incapacità da parte del sistema respiratorio di mantenere uno scambio gassoso adeguato alle richieste metaboliche, si ha cioè quando il polmone non è in grado di procedere ad un'adeguata ossigenazione del sangue arterioso, o non è in grado di prevenire la ritenzione di CO<sub>2</sub>.

Ha due origini:

- Malattie del pachiderma polmonare con quadro di ipossiemia con normo o ipocapnia: enfisema, polmonite, edema polmonare, embolia polmonare, anemie...
- Deficit di pompa respiratoria (insufficienza ventilatoria) con quadro di ipossiemia ipercapnica: ostruzione delle vie aeree (broncospasmo), patologia neuromuscolare, sindrome dell'apnea da sonno, depressione farmacologica (intossicazione da barbiturici), difetto meccanico della parete (cifoscoliosi)...

L'affaticamento e l'esaurimento dei muscoli respiratori costituiscono una delle maggiori cause dei difetti della pompa di ventilazione. Il muscolo quindi assume un ruolo sempre più centrale nell'ambito dell'insufficienza respiratoria. L'IR può essere meglio definita come Fatica Respiratoria, caratterizzata dall'incapacità di un muscolo di sviluppare forza o velocità contrattile in seguito ad aumentato carico di lavoro, reversibile dopo il riposo. La fatica respiratoria in altre parole è l'incapacità di continuare a generare la pressione necessaria per ottenere un'adeguata ventilazione alveolare. L'insorgere di una IR acuta è caratterizzato da ipossiemia e ipercapnia.

### Curva di dissociazione dell'Hb



Il 98% dell'ossigeno (O<sub>2</sub>) presente nel sangue viene trasportato dall'emoglobina (Hb), la parte restante è disciolta nel sangue in quantità proporzionale alla pressione parziale dell'O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>). La pressione di O<sub>2</sub> è anche in grado di regolare quanto ossigeno si lega all'emoglobina: saturazione dell'emoglobina (SatO<sub>2</sub>). Si può notare come all'aumentare della PO<sub>2</sub> aumenti la saturazione dell'emoglobina, in particolare nella porzione centrale ripida della curva, dove a piccole variazioni in aumento o in diminuzione della pressione di ossigeno corrispondono grandi variazioni della saturazione. Ciò permette di regolare perfettamente gli scambi gassosi: nei tessuti, infatti, dove la pressione di ossigeno è bassa, l'emoglobina può cedere facilmente l'ossigeno. Allo stesso tempo quindi bisogna tener

presente che sotto certi valori di SatO<sub>2</sub> (80%) la pressione di ossigeno scende rapidamente sotto i 60mmHg (insufficienza respiratoria acuta).

<b>CRITERI EMOGASANALITICI DI IR</b>	
PaO <sub>2</sub> < 55 mmHg	IPOSSIEMIA
PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg	IPECAPNIA
pH < 7.35	ACIDOSI RESPIRATORIA

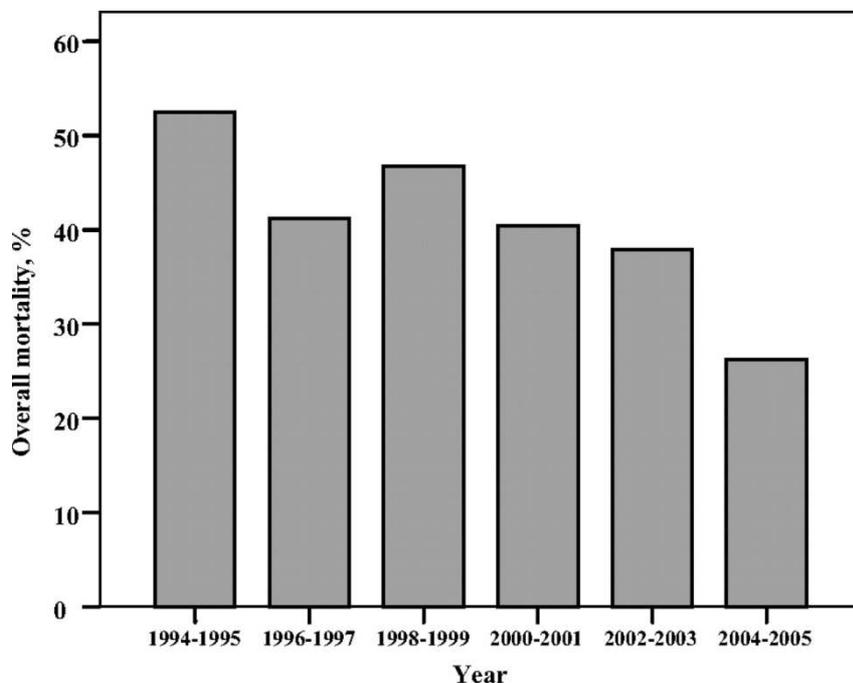
### **3.2 ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)**

Con il termine di ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) si indica una forma di grave insufficienza respiratoria acuta, esito di una reazione del polmone verso cause di varia natura, che si manifesta come una sindrome infiammatoria polmonare, caratterizzata da lesioni alveolari diffuse e aumento della permeabilità dei capillari polmonari, con incremento dell' H<sub>2</sub>O polmonare extracapillare, definito come edema polmonare non cardiaco. Esiste un'ampia varietà di cause in grado di determinare l'insorgenza della sindrome, in cui tuttavia il quadro clinico e le caratteristiche anatomo-patologiche sono, nella maggior parte dei casi, molto simili. I fattori coinvolti nella genesi dell'ARDS agiscono provocando una lesione polmonare diretta, come avviene a causa di infezioni, aspirazione di succhi gastrici o inalazione di gas tossici. Spesso la sindrome risulta conseguente ad altri processi che

non coinvolgono primariamente il polmone, come la sepsi, lo shock, le trasfusioni massive, il trauma multiplo e la CID.

Una terapia eziologica (cura nella quale la terapia (chirurgica e/o medica) è in grado di rimuovere la causa della malattia e quindi di indurre una guarigione definitiva) dell'ARDS non è attualmente disponibile e il trattamento è rappresentato dalla ventilazione meccanica con PEEP (Positive End Expiratory Pressure), abbinata ad altri provvedimenti di supporto come il sostegno della funzione cardiocircolatoria, la somministrazione di massa circolante, la terapia nutrizionale, la prevenzione e il trattamento delle infezioni e complicazione e, quando possibile, il trattamento delle cause scatenanti e delle patologie di base.

Il grafico rappresenta la percentuale di mortalità per ARDS nel corso degli anni:



Criteria per la definizione di ARDS:

<b>Criteria clinici per la diagnosi di ARDS proposti dall'American-European Consensus Conference on ARDS. Clinical criteria for the diagnosis of ARDS proposed by the American-European Consensus Conference on ARDS.</b>	
<b>PARAMETRO/PARAMETER</b>	<b>ARDS/ARDS</b>
Presentazione/ <i>Presentation</i>	Acuta/ <i>Acute</i>
Contesto clinico/ <i>Clinical framework</i>	Condizione predisponente/ <i>Predisposing condition</i>
Scambio gassoso/ <i>Gas exchange</i>	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 200 mmHg indipendentemente dal livello di PEEP/ PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 200 mmHg Notwithstanding the PEEP level.
Radiogramma toracico/ <i>Chest X-ray</i>	Infiltrati bilaterali/ <i>Bilateral infiltrates</i>
Pressione di incuneamento/ <i>Wedge pressure</i>	= 18 mmHg

## 4.2 ACUTE LUNG INJURY(ALI)

Il danno polmonare acuto (ALI) è una lesione polmonare diffusa, eterogenea caratterizzata da ipossiemia, compliance polmonare bassa e diffusa perdita capillare. ALI è causata da qualsiasi stimolo di infiammazione locale o sistemica, principalmente la sepsi.

## 5.2 BRONCO PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

La BPCO (bronco pneumopatia cronico ostruttiva) è la quarta causa mondiale di morte ed è destinata a diventare la terza entro il 2020. La BPCO

è una patologia cronica, che colpisce l'apparato respiratorio con l'ostruzione poco reversibile delle vie aeree e la distruzione di aree polmonari più o meno ampie (enfisema polmonare). Si tratta di una malattia progressiva e debilitante che si manifesta clinicamente con una crescente difficoltà di respirazione, tosse e catarro cronici.

La malattia polmonare BPCO insorge di regola in seguito a danni delle vie respiratorie provocati dall'inalazione continua di sostanze nocive che, nella maggior parte dei casi, sono riconducibili al fumo delle sigarette. Non sorprende, quindi, che nove malati su dieci siano o siano stati fumatrici o fumatori. La BPCO non è guaribile, tuttavia grazie a misure adeguate, è possibile rallentare il decorso della malattia.

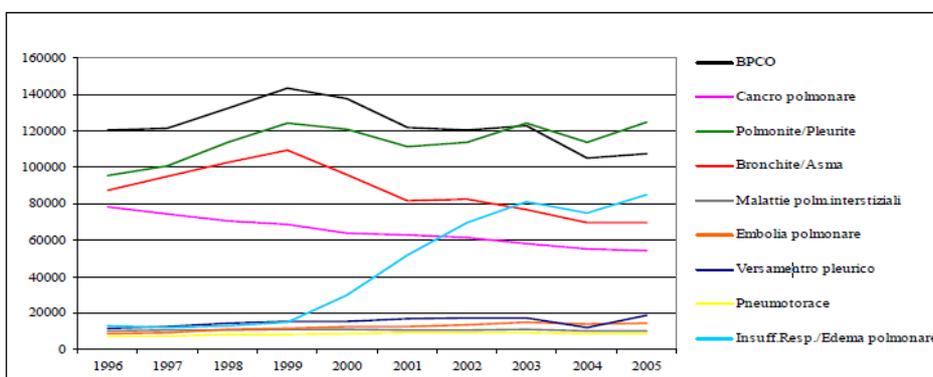
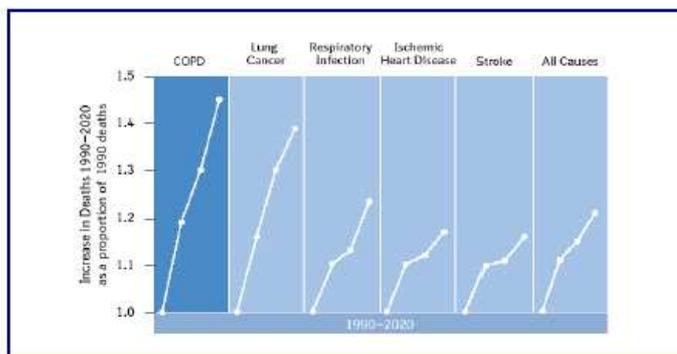


Figura 3. Andamento temporale dei ricoveri (Numero) per Malattie Respiratorie (Sorgente: Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero-2005, Ministero della Salute 2007).



Variazioni di incidenza della principali cause di morte nei paesi industrializzati (proiezione)  
Murray CJL, Lopez AD, eds. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge; Harvard University Press; 1996.

## 6.2 VENTILAZIONE MECCANICA

Il cardine della terapia nei casi di IR è la ventilazione meccanica con intubazione endotracheale. L'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica vanno prese in considerazione se la frequenza respiratoria è  $>30$  atti/min o se è necessaria una  $FiO_2$  (percentuale di ossigeno inspirata)  $>60\%$  mediante maschera facciale per mantenere la  $PO_2$  (pressione parziale dell'ossigeno) intorno a 70 mm Hg per più di alcune ore.

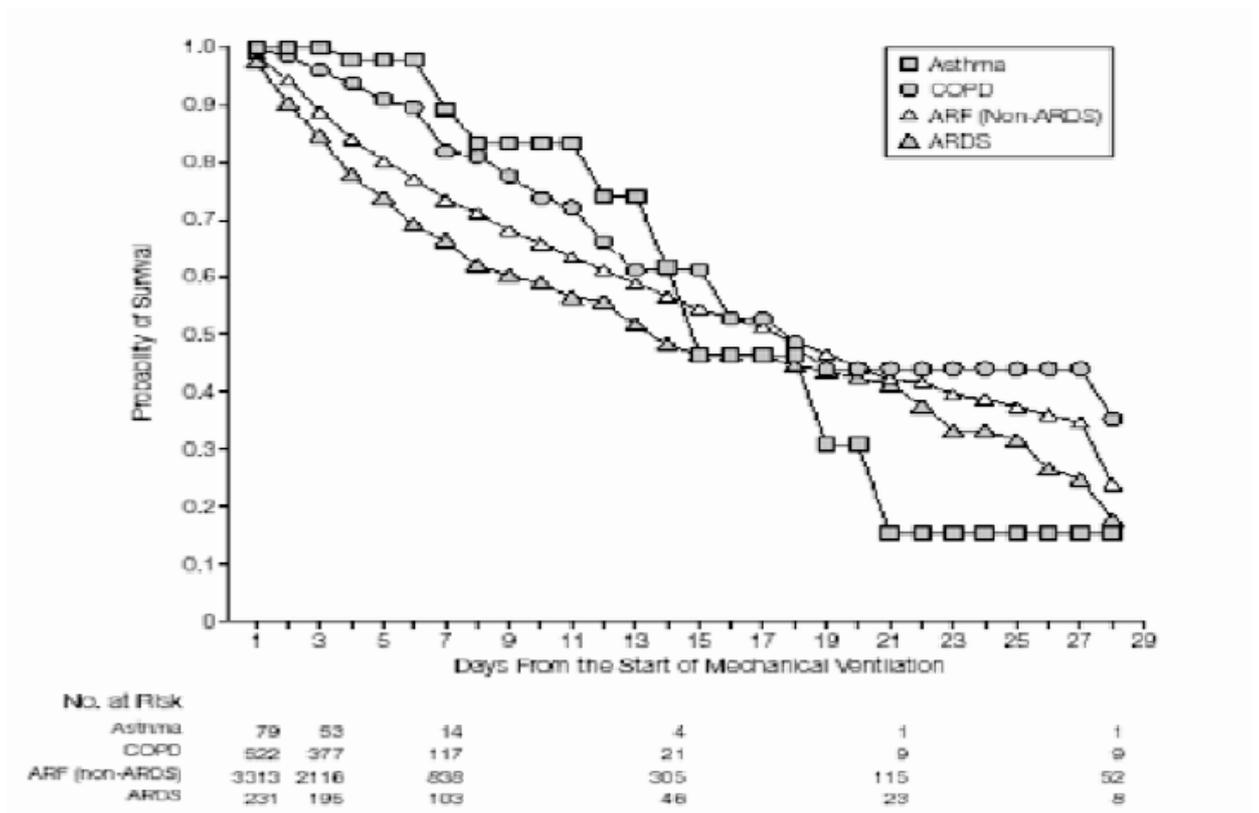


In alternativa all'intubazione, una maschera a pressione positiva continua nelle vie aeree. Tali maschere non sono consigliate per pazienti con stato di coscienza depresso per il rischio di inalazione e devono essere sostituite da un ventilatore se il paziente progredisce verso una grave insufficienza respiratoria, se mostra segni di fatica dei muscoli respiratori con aumento della frequenza respiratoria e della  $PCO_2$  arteriosa.

## 7.2 VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY(VILI)

I dati più recenti indicano tuttavia chiaramente che nei pazienti affetti da ARDS o ALI il trauma esercitato dalla ventilazione meccanica è a sua volta causa di lesioni (VILI).

È ormai provato con sufficiente evidenza come i grossi volumi tidalici impiegati nel corso della ventilazione meccanica convenzionale (da 10 a 15 ml/kg) possano danneggiare i polmoni. Il danno polmonare da barotrauma, indotto dalle alte pressioni del ciclo, si può manifestare con rotture tissutali (pneumomediastino, pneumotorace, enfisema sottocutaneo, embolia gassosa sistemica), danno del parenchima polmonare (displasia broncopolmonare) o edema polmonare. È probabile che questi danni si verifichino quando le pressioni che distendono gli alveoli sono eccessive (> 35 cm H<sub>2</sub>O) o quando si usano degli ampi volumi correnti (> 12 ml/kg) con una PEEP insufficiente a prevenire il collasso delle unità polmonari instabili. Studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che l'unico presidio in grado di migliorare l'outcome dei pazienti con ARDS consiste nella riduzione dei volumi e delle pressioni erogate dal ventilatore (protective ventilatory strategy). Clinicamente l'ARDS è caratterizzata da una dispnea grave, tachipnea e cianosi, nonostante la somministrazione di ossigeno, riduzione della "compliance" polmonare e infiltrati polmonari bilaterali plurisegmentari. In questi casi una ventilazione protettiva impiegando bassi volumi correnti conduce inevitabilmente ad ipercapnia e acidosi. L'estrazione extracorporea della CO<sub>2</sub> è una soluzione oggi attuabile a letto del paziente per garantire l'omeostasi acido-base.



**50% di mortalità dopo 2 settimane di ventilazione meccanica**

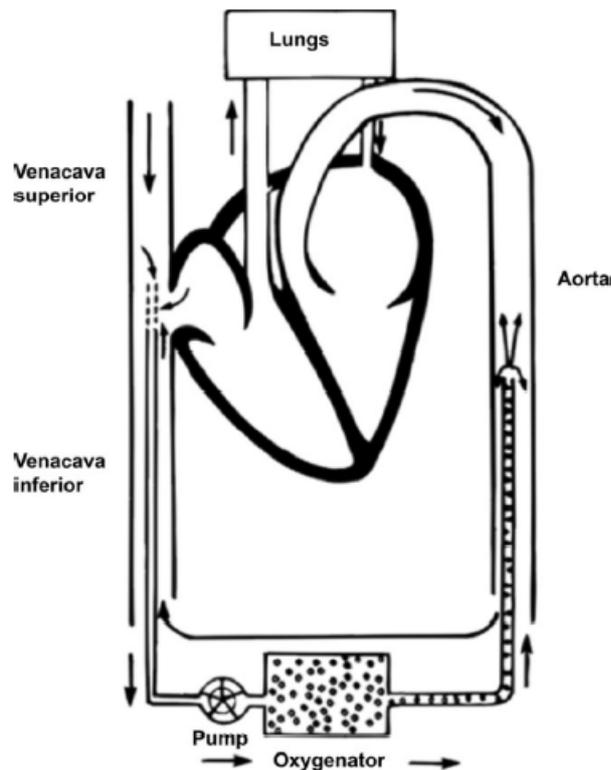
## **3.1 DALL'ECMO ALLA DECAPNEIZZAZIONE**

### **1.3 RIMOZIONE EXTRACORPOREA DI ANIDRIDE CARBONICA (ECCO2R)**

L' insufficienza respiratoria acuta è uno dei motivi più comuni per l'ammissione di terapia intensiva. La maggior parte di questi pazienti può essere trattato con successo con ventilazione meccanica non invasiva o invasiva. Tuttavia, una piccola ma significativa percentuale di pazienti presenta o sviluppa lesioni polmonari acute o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

La Sindrome da distress respiratorio acuto è stata descritta per la prima volta nel 1967. Tuttavia, la sua mortalità e la morbilità restano elevati nonostante i miglioramenti nella qualità delle cure intensive. La mortalità riportata varia tra il 34% e il 58%. Nel 2008 l'Istituto Superiore di sanità e di eccellenza clinica (NICE) ha pubblicato le linee guida su "la rimozione extracorporea del biossido di carbonio nella membrana artero-venosa". Tuttavia da allora ci sono stati un certo numero di studi e alcuni significativi progressi tecnologici che hanno visto l'introduzione in commercio di sistemi VV-ECCO2R. ECCO2R si riferisce al processo per cui un circuito extracorporeo è utilizzato per lo scopo primario di eliminare CO<sub>2</sub> dal corpo, fornendo così un supporto parziale respiratorio. Ci sono vari modi per classificare i sistemi ECCO2R:

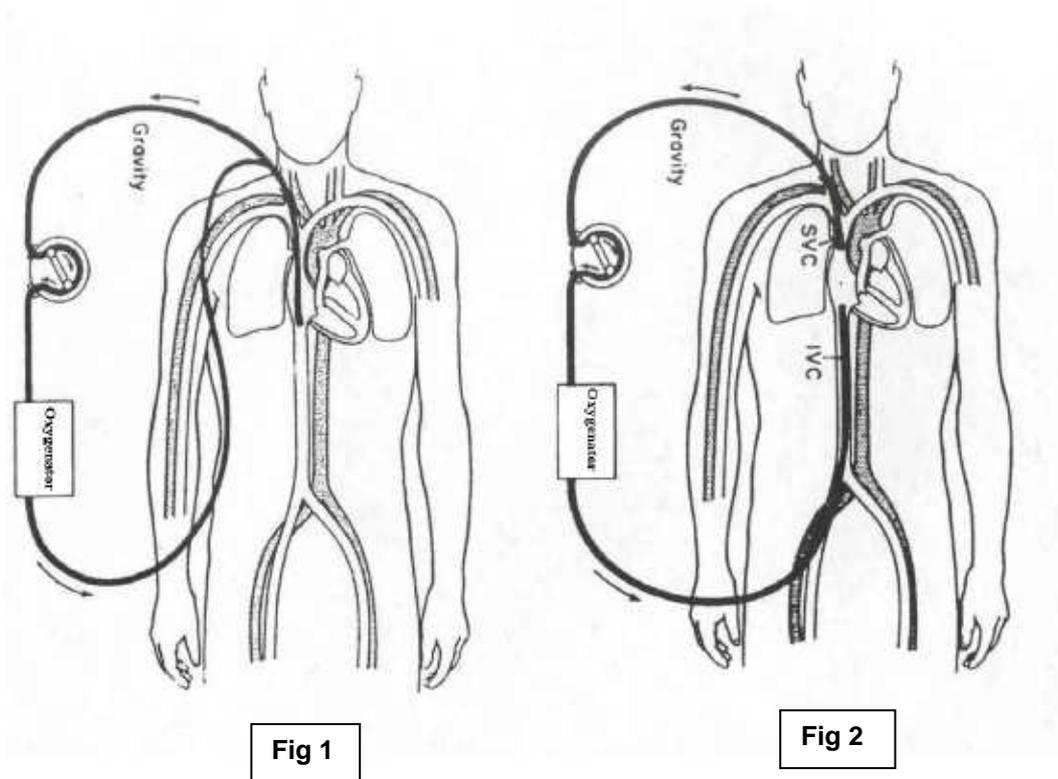
- **AV-ECCO2R** (artero-venosa) i sistemi AV-ECCO2R comportano l'inserimento di una borsa del gas attraverso una membrana di smistamento artero-venosa. La membrana a scambio di gas è collegata ad ossigeno per rimuovere la CO2 che si è diffusa dal sangue del paziente. La portata di ossigeno viene aumentata in modo graduale fino a un massimo di 12 l/min. Lo shunt è di solito creato tra l'arteria femorale e la vena femorale contro laterale utilizzando una cannula inserita per via percutanea.



- **VV-ECCO2R** (veno-venosa) i sistemi VV-ECCO2R hanno una configurazione simile a quella di un emofiltro con doppio lume venoso, cannula collegata ad un circuito veno-venosa azionato da una pompa. Ciò elimina la possibilità di complicanze legate ad una cannula arteriosa e significa che i sistemi non dipendono dal cuore del paziente per generare un gradiente di pressione.

E' possibile effettuare il bypass VV con due sistemi, che si differenziano per il diverso tipo di cannulazione oltre che per il diverso circuito utilizzato:

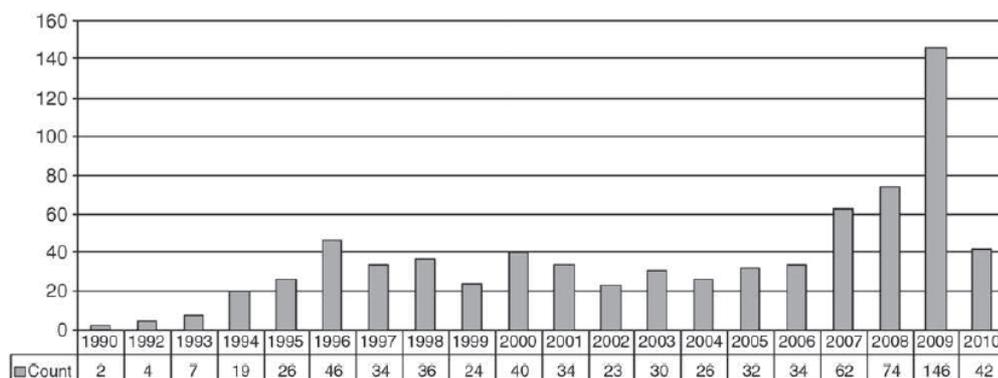
1. cannula unica a doppio lume (**fig.1**) connessa a entrambe le linee (venosa ed arteriosa) con cannulazione della vena giugulare.
2. Doppia cannulazione venosa (**fig.2**) attraverso l'introduzione di due cateteri in due grossi vasi venosi (ad es. vena giugulare interna e vena femorale).



## 2.3 TRATTAMENTO ECMO

l'ARDS si manifesta prevalentemente in soggetti giovani (20-40 anni) senza altre patologie concomitanti o fattori di rischio e, qualora evolva verso un quadro di ipossiemia refrattaria alla ventilazione convenzionale anche con concentrazioni massimali di O<sub>2</sub> e livelli elevati di pressioni e volumi erogati dal ventilatore, può richiedere il trattamento rappresentato dalla ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation).

### ***Numero di ECMO eseguiti annualmente per insufficienza respiratoria:***



\*Data presented for 2010 is till July 2010

Il trattamento ECMO non è terapeutico; non cura la malattia, ma permette di attuare un trattamento medico che prescinde dalla residua funzionalità cardiaca e polmonare. È un trattamento definito di supporto in quanto rende possibile un trattamento medico massimale in presenza di severe limitazioni funzionali, potenzialmente reversibili, a carico dell'apparato cardiopolmonare. La tecnica ECMO consente di vicariare la funzione dei polmoni attraverso l'ossigenazione e la rimozione di anidride carbonica in un polmone artificiale extracorporeo sostituendo il ventilatore artificiale o riducendone l'utilizzo.

Più specificatamente si intende per supporto extracorporeo l'utilizzo di un sistema cardio-polmonare extracorporeo per sostituire temporaneamente le funzioni polmonari. Questa tecnologia è in grado di provvedere allo scambio gassoso (rimozione di CO<sub>2</sub> e ossigenazione).

Nel tempo i sistemi ECMO sono andati incontro a una notevole miniaturizzazione, il che oggi può consentire di trasportare il paziente connesso al sistema ECMO non solo da reparto a reparto nell'ambito dello stesso ospedale, ma anche da ospedale ad ospedale. Inoltre si è passati da ECMO veno-arterioso a ECMO veno-venoso. Tuttavia il trattamento ECMO non è privo di rischi, piuttosto è una manovra invasiva con elevato rischio di complicanze in quanto i meccanismi fisiologici coinvolti in questa manovra sono molteplici e sono continuamente a rischio di scompenso. Allo stato attuale, il paziente connesso all'ECMO necessita di una degenza in un ambiente dedicato (Terapia Intensiva in possesso di esperienza specifica). La gestione delle macchina richiede infatti competenze di equipe specifiche, a cui possono contribuire cardiocirurghi e perfusionisti, potendo il trattamento (a differenza delle normali procedure di circolazione extracorporea) protrarsi per più settimane (media di 10 giorni). Un recente articolo pubblicato su Lancet dimostra che solo la centralizzazione presso centri ECMO consente di raggiungere le competenze necessarie alla messa in atto di questa tecnica che richiede l'uso di

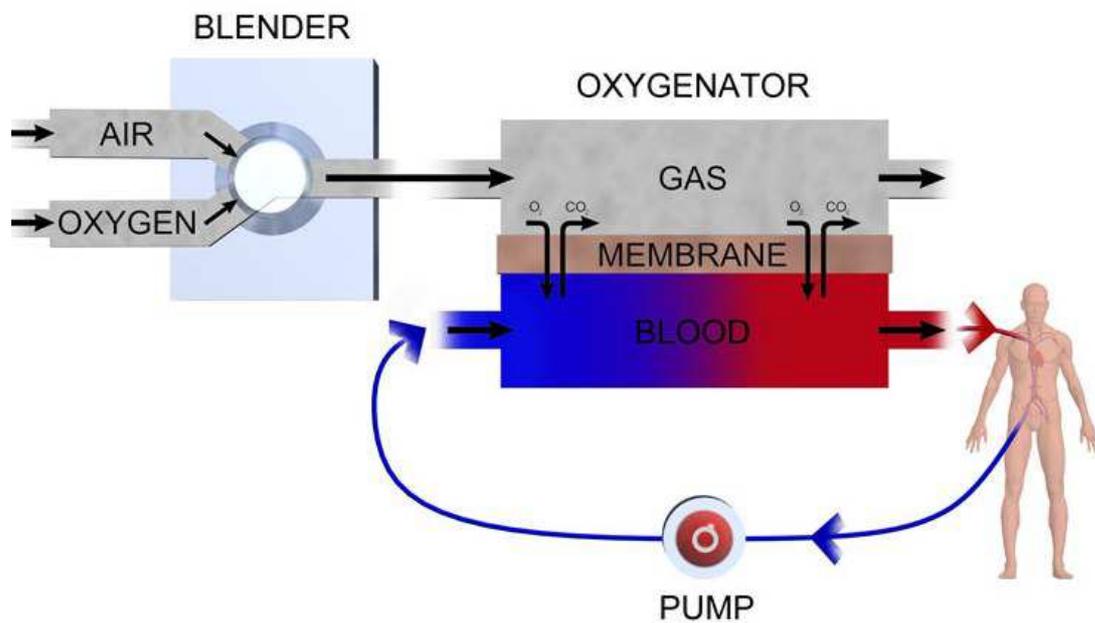
- a) by-pass artero-venoso
- b) cateteri d'ampio diametro
- c) dosaggi elevati d'eparina
- d) elevati volumi ematici per il "priming" del circuito

ECMO e' un trattamento invasivo con molte potenziali complicazioni, perciò anche la selezione dei pazienti da sottoporvi va fatta con molta attenzione.

L'ECMO è una tecnica di grande potenzialità clinica ma fino ad oggi relegata a pazienti gravissimi ed a centri super specializzati. Oggi con la decapneizzazione tutti i centri di rianimazione possono usare per tutti i loro pazienti il supporto extracorporeo respiratorio e così aumentare l'efficacia del trattamento rianimatorio.

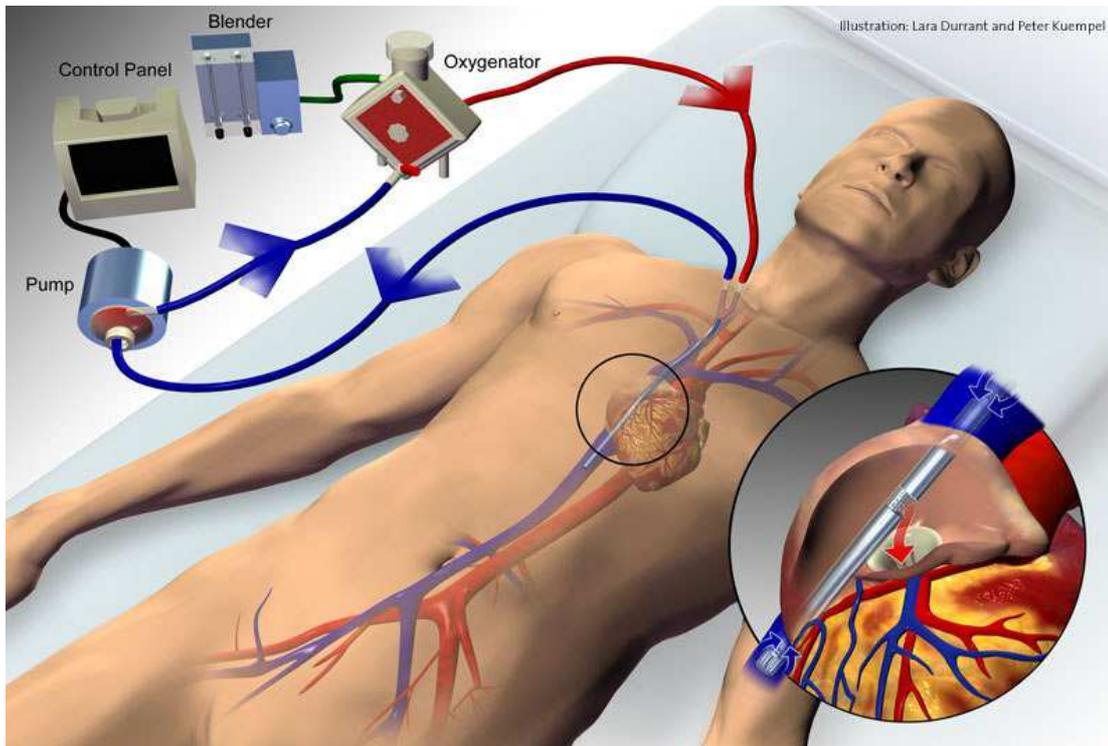
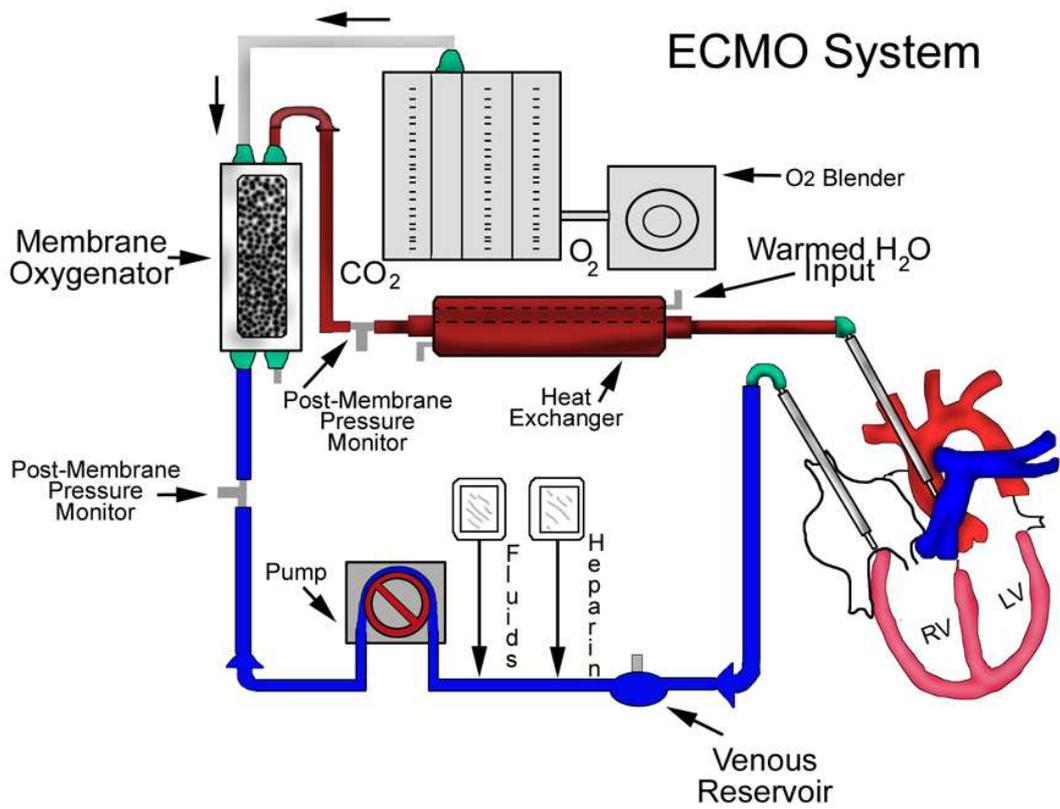


*Torino Le Molinette, Monza San Gerardo, Milano Policlinico, Milano San Raffaele, Pavia Policlinico San Matteo, Ospedali riuniti di Bergamo, Policlinico di Padova, Bologna Ospedale S.Orsola Malpighi, Roma Policlinico A Gemelli, Roma Policlinico Umberto I, Napoli Policlinico Federico II, Bari Policlinico, Palermo ISMETT*



La pompa ECMO eroga sangue venoso nell'ossigenatore. Questo dispositivo è suddiviso in due camere separate da una membrana semipermeabile.

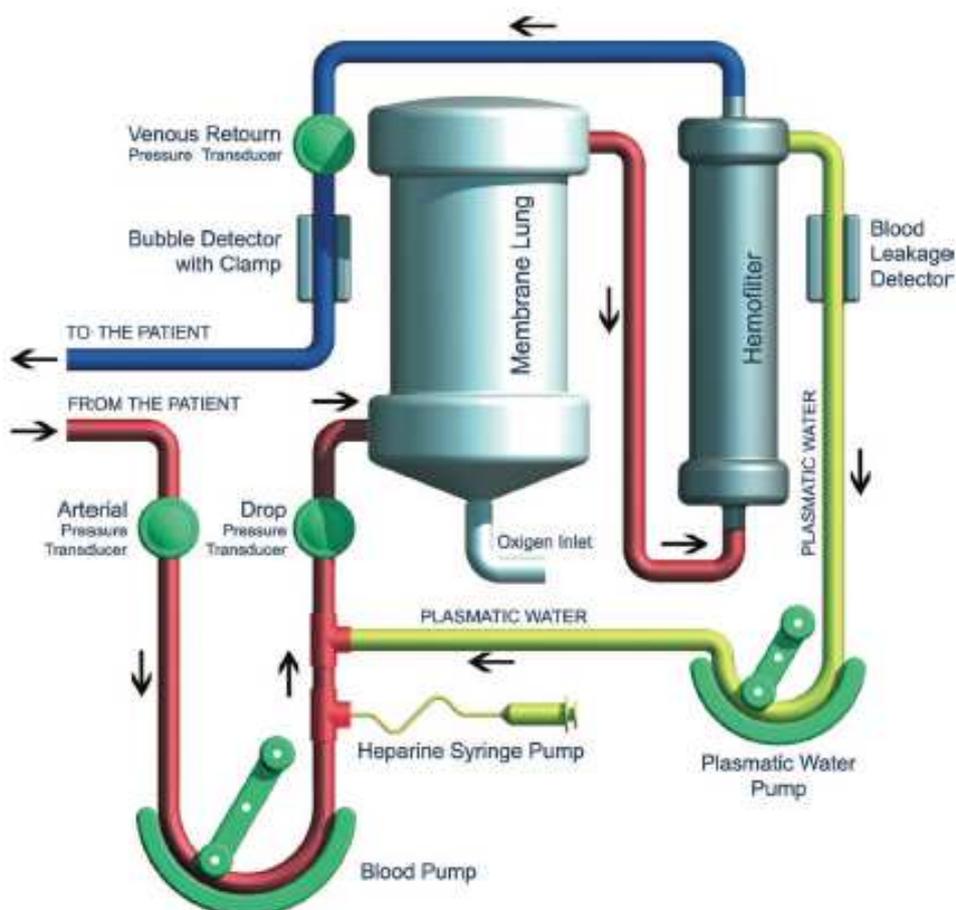
Il sangue venoso entra nell'ossigenatore e viaggia lungo un lato della membrana (lato sangue), mentre il gas fresco viene consegnato all'altro lato (lato gas). Gli scambi gassosi (consumo di ossigeno ed eliminazione di  $CO_2$ ) avvengono attraverso la membrana. Il sangue ossigenato viene poi rinfuso nel paziente tramite il sistema venoso. La composizione gas nel lato gas della membrana è determinata dagli aggiustamenti del blender che mischia l'aria dell'ambiente.



### 3.3 DECAPNEIZZAZIONE

La tecnica di decapneizzazione rappresenta un livello terapeutico intermedio tra la ventilazione meccanica invasiva e la ECMO, che per la sua complessità clinica e gestionale ancora oggi è concentrata in un numero estremamente circoscritto di Centri con esperienza specifica. Rappresenta una tecnica mediante la quale, con una procedura sovrapponibile alle tecniche di depurazione renale in uso in tutte le terapie intensive e quindi significativamente meno invasiva, è possibile ridurre la quota di CO<sub>2</sub> nel sangue; i vantaggi gestionali della decapneizzazione sono rappresentati dalla presenza di un basso flusso ematico (il sistema tratta fino a 500 ml di sangue al minuto), la necessità di cateteri co-assiali e di basse dosi di eparina. Questi sistemi, pur non correggendo ipossiemie severe, consentono una riduzione significativa delle quantità di volume e pressione applicati dal ventilatore consentendo la minimizzazione del VILI (danno polmonare indotto dal ventilatore) senza scompenso emodinamico, e comportano un minor rischio di ischemia, minori effetti collaterali, maggiore semplicità di utilizzo, ridotto tempo di apprendimento della gestione dell'apparecchiatura da parte del personale medico ed infermieristico. Quindi la decapneizzazione è un semplice sistema veno-venoso a basso flusso ematico che, grazie alla presenza di un ossigenatore e di un emofiltro consente la rimozione extracorporea da 20 a 35% di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>), senza rischi per il paziente. Il prelievo e la re-infusione del sangue trattato avvengono tramite un unico catetere a doppio lume inserito nella vena femorale o giugulare; ne consegue una minore invasività rispetto al by-pass artero-venoso.

Tale procedimento, nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta, consente di ridurre l'ipercapnia, permettendo nel contempo la protezione del polmone mediante la riduzione della pressione di ventilazione.



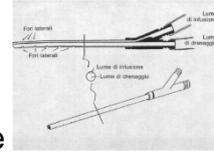
Il sangue tramite una pompa sangue viene convogliato dal paziente al filtro per la decapneizzazione dove viene introdotto O<sub>2</sub> al flusso e successivamente avviato all'emofiltro per poi essere restituito al paziente.

## Funzionamento del sistema di decapneizzazione

Il catetere bilume inserito nella vena femorale aspira il sangue da aperture laterali poste a qualche centimetro dall'estremità. Il sangue, spinto dalla Pompa 1 entra nel Decapneizzatore ove viene rimossa la CO<sub>2</sub>. Il sangue passa successivamente attraverso l'Emofiltro che separa parte dell'acqua plasmatica; questa, grazie alla Pompa 2, viene re-immessa a monte del Decapneizzatore. L'acqua plasmatica prelevata dall'Emofiltro diluisce il sangue all'interno del Decapneizzatore migliorando l'efficacia di estrazione di CO<sub>2</sub>; la diluizione permette di ridurre il dosaggio di anticoagulante mentre la resistenza prodotta dall'Emofiltro impedisce il passaggio diretto dell'Ossigeno nel sangue evitando la formazione di bolle, a vantaggio della sicurezza, della biocompatibilità e della semplicità di utilizzo. Infine, uscito dall'Emofiltro il sangue depurato è restituito al paziente attraverso l'apertura posta all'estremità del catetere.



## **i vantaggi del sistema di decapneizzazione**



- singolo accesso percutaneo con catetere doppio lume
- circuito veno-venoso
- basso flusso ematico (il sistema tratta circa 350 ml di sangue al minuto)
- riduzione dello stress da ventilazione meccanica forzata
- nessun scompenso emodinamico
- nessun rischio di ischemia
- minimi effetti collaterali
- facilità di utilizzo
- ridotto tempo di apprendimento della gestione dell'apparecchiatura da parte del personale medico ed infermieristico
- non richiede la presenza di personale specializzato

## 4. SISTEMI DI DECAPNEIZZAZIONE

Attualmente ci sono in commercio diversi sistemi

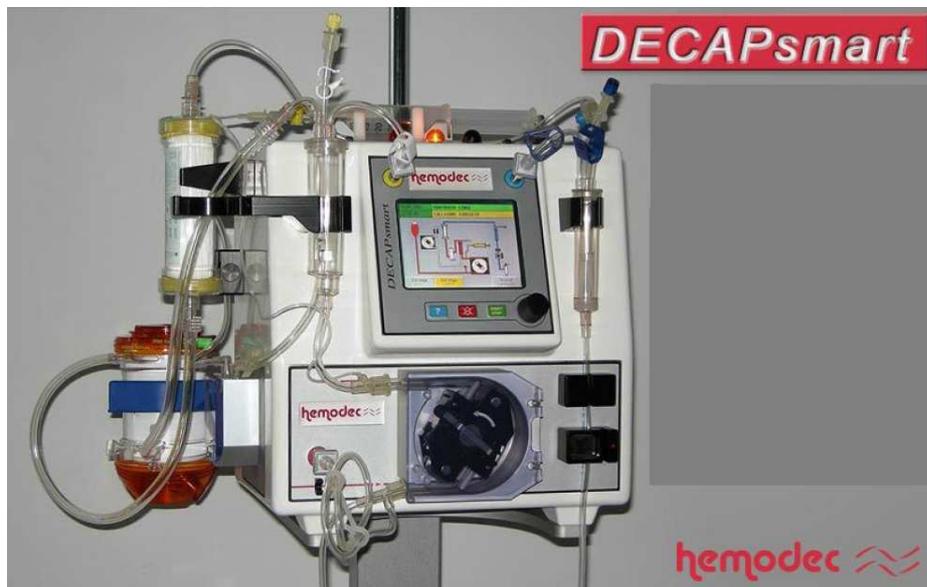
### 1.4 iLaactive (Novalung compagnia tedesca)



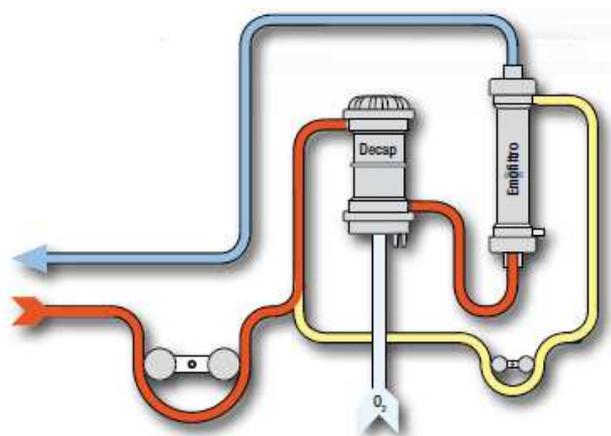
### 2.4 Hemolung (Alung compagnia statunitense)



### 3.4 DECAPsmart (Hemodec compagnia italiana)



Il sistema Decap (hemodec, Salerno, Italia) è stato il primo sistema VV-ECCO2R moderno prodotto. E' un circuito extracorporeo veno-venoso che effettua un singolo accesso percutaneo con catetere a doppio lume, dotato di una pompa peristaltica che funziona con portate fino a 400ml/min. Questo mi garantisce un basso scompenso emodinamico e nessun effetto collaterale tipico dei sistemi artero-venosi.



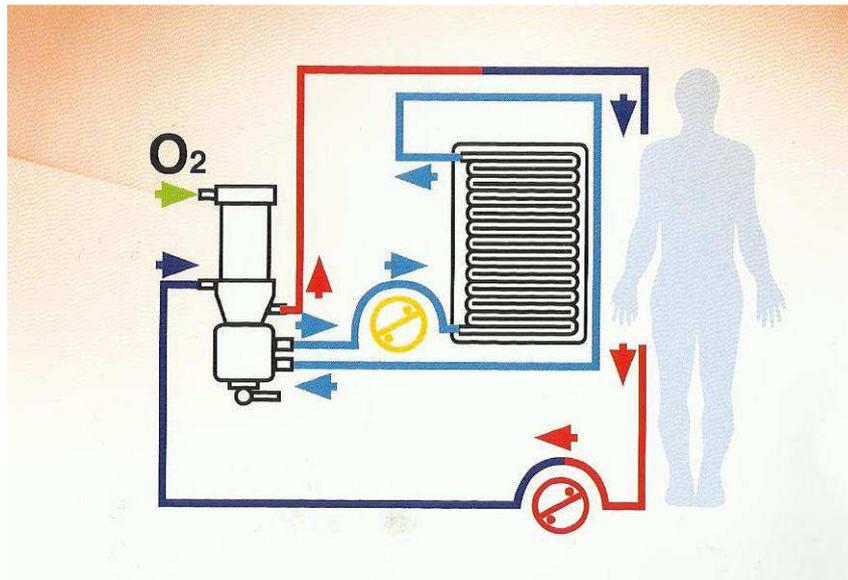
#### 4.4 AMPLYA (Bellco compagnia italiana)



La terapia Abylcap si propone di rimuovere la CO<sub>2</sub> in modo preventivo per ridurre l'aggressività della ventilazione meccanica e il contenimento del VILI , favorire lo svezzamento della ventilazione meccanica e l'estubazione, ridurre i giorni di sedazione e il rischio di complicazioni.

La terapia si compone di una circolazione extracorporea di sangue attraverso un ossigenatore per l'eliminazione della CO<sub>2</sub>.

Un apposito circuito viene utilizzato per riscaldare il sangue in modo da ridurre il rischio di ipotermia. L'ossigenatore, grazie alla sua particolare membrana in polimetilpentene, garantisce l'utilizzo del sistema per 4 giorni consecutivi.



## 5.4 CARDIOHELP (Maquet compagnia tedesca)

Il sistema CARDIOHELP è un sistema di perfusione compatto con il quale è possibile azionare, comandare, monitorare la circolazione extracorporea ed effettuare i relativi rapporti. E' un sistema portatile progettato per il trattamento e per il trasporto di pazienti che hanno la necessità di supporto respiratorio e/o circolatorio a lungo termine.



Con CARDIOHELP è stato sviluppato un sistema salva-vita, che può essere rapidamente impiegato in una vasta gamma di indicazioni in terapia intensiva, cardiologia, chirurgia cardiaca e medicina d'urgenza. CARDIOHELP non solo apre nuove possibilità per i servizi di emergenza, ma, consente anche un cambiamento nel settore delle cure intensive. Nei casi di insufficienza respiratoria, il sistema può essere utilizzato in combinazione con la ventilazione meccanica. Per tali pazienti, la circolazione extracorporea fornisce il supporto al polmone danneggiato ed è particolarmente utile nel trattamento prolungato di ARDS, shock settico e insufficienza multipla d'organo.

## 5. SetPALP (POMPA-PROTEZIONE DEL POLMONE ASSISTITA)



### 1.5 CARATTERISTICHE E PRESTAZIONI

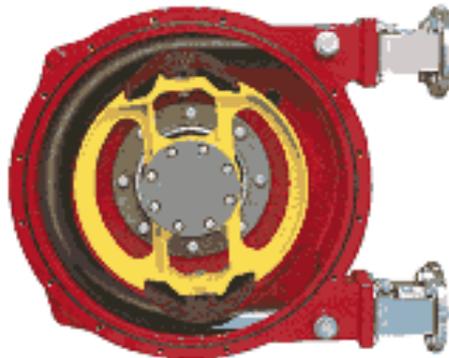
Il modulo PALP è il nuovo membro della famiglia del supporto extracorporeo. E' un circuito costituito da uno scambiatore gas per l'eliminazione extracorporea di CO<sub>2</sub> con ossigenatore opzionale, una pompa centrifuga e cannule appropriate. Lo scopo è quello di evitare l'intubazione e la ventilazione meccanica, ridurre i tempi di ventilazione (quando necessaria) e ridurre il tempo di permanenza in terapia intensiva. E' un sistema meno invasivo di tecniche come l'ECMO, questo significa:

- Cannule più piccole (inserimento facilitato)
- Rischi inferiori per emorragie e complicazioni
- Gestione più semplificata di tutto il sistema
- Può essere utilizzato in pazienti svegli e mobili

Il modulo PALP è un tipo di supporto extracorporeo a basso flusso venovenoso: il sangue viene drenato da una vena e restituito a una vena (analogo della dialisi renale) e può essere utilizzato per l'eliminazione di CO<sub>2</sub> con flussi compresi tra 0.2 e 2.8 l/min.

Una delle caratteristiche più importanti e innovative di questo sistema è l'utilizzo di una POMPA CENTRIFUGA.

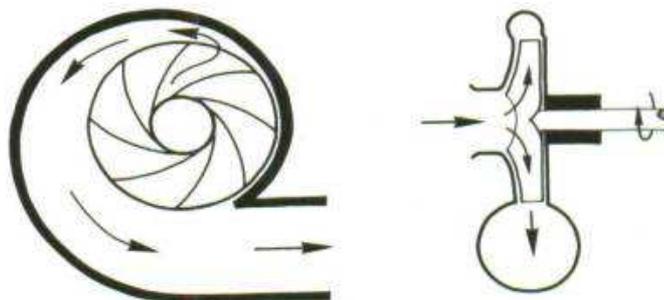
Finora sono state utilizzate solo pompe PERISTALTICHE



nelle quali un tubo deformabile, viene posto in un vano semicircolare dove due o più rulli collegati ad altrettanti bracci, ruotando, lo comprimono, spingendo avanti il volume di sangue antecedente al rullo. La peristaltica è una pompa volumetrica; ciò vuol dire che, se il motore a disposizione è sufficientemente potente, la sua portata dipende esclusivamente dal volume di sangue spinto nel vano semicircolare e dal numero di giri, indipendentemente dal carico idraulico che deve vincere.



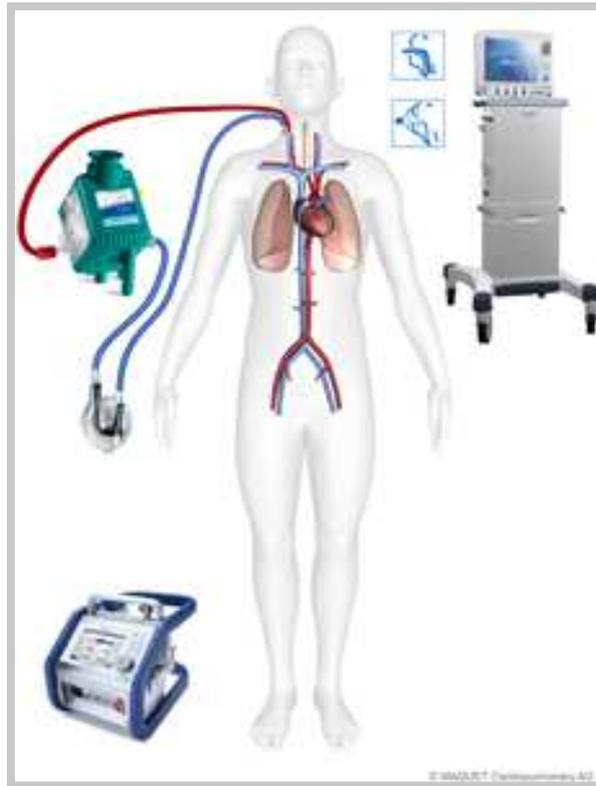
La pompa centrifuga a differenza delle precedenti peristaltiche, è dotata di un rotore a canali di flusso che imprime un movimento rotatorio al sangue. Questo è sospeso in un campo magnetico permanente, l'unico punto di contatto è rappresentato da una sfera di zaffiro che ruota costantemente nel flusso di sangue. Di conseguenza non esistono perni, guarnizioni e zone di ristagno del sangue. La portata varia in relazione al carico e visto il suo principio di funzionamento, provoca molta meno emolisi delle pompe peristaltiche e non manda in circolo eventuali bolle gassose.



Il sangue entra nella pompa centrifuga attraverso un connettore di ingresso, qui viene accelerato dai quattro canali di flusso presenti e spinto verso l'ossigenatore.



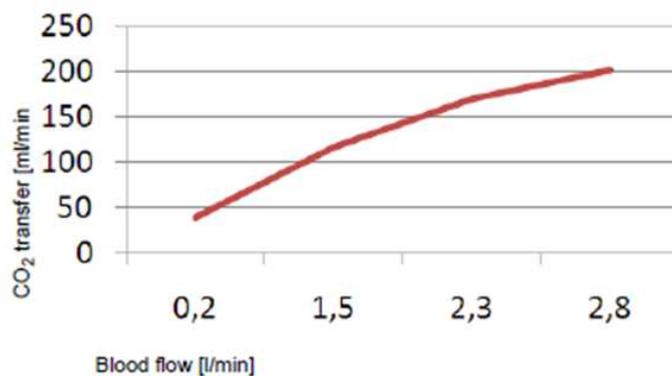
L'ossigenatore a membrana permette scambi per diffusione attraverso una membrana semipermeabile che separa completamente gas e sangue. Evitare la formazione di bolle diminuisce i rischi di una embolia gassosa, i danni da esposizione diretta ai gas (emolitici, consumo piastrinico e dei fattori della coagulazione) e aumenta il possibile utilizzo per periodi prolungati di circolazione extra corporea.



## 2.5 CARATTERISTICHE DELLO SCAMBIATORE

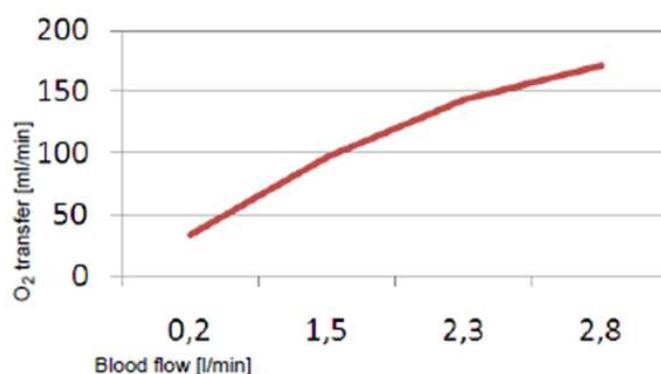
ISO 7199 Standard (37 °C)

### CO<sub>2</sub> TRANSFER



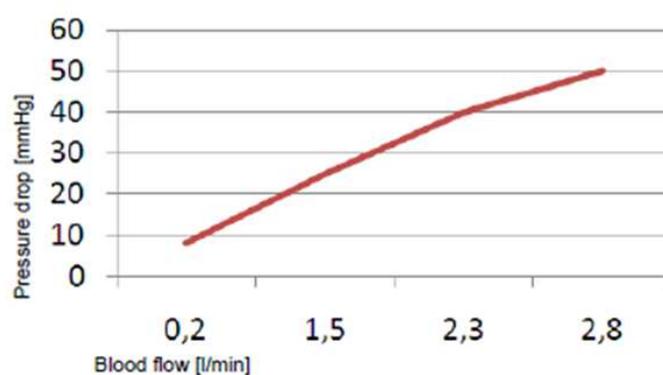
**CO<sub>2</sub> estratta:** quanto più aumenta il flusso di sangue, tanta più CO<sub>2</sub> viene trasferita attraverso la membrana dello scambiatore, la curva tende ad una linea, questo significa che lo scambiatore è molto efficiente.

## O<sub>2</sub> TRANSFER



**O<sub>2</sub> estratta:** è come il grafico precedente ma riferito allo scambio di ossigeno. Mostra l'effetto collaterale benefico dell'estrazione extracorporea di CO<sub>2</sub>, che trasferisce anche O<sub>2</sub> nel sangue

## PRESSURE DROP



**Caduta di pressione:** dovuta all'attraversamento del circuito da parte del sangue. E' indice della bontà costruttiva (non si devono creare resistenze eccessive, altrimenti il sangue fatica a circolare).

## 6. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

L'ECMO è una tecnica fondamentale e insostituibile, di grande potenzialità clinica anche se fino ad oggi è stata utilizzata con grosse limitazioni.

Infatti, i pazienti che ne avrebbero bisogno sono un numero molto più consistente rispetto a quelli che vengono effettivamente trattati con tale metodica in quanto solo pochi ospedali sono dotati dell'apparecchio che richiede peraltro un percorso assistenziale altamente specializzato. E' una tecnica con costi vivi e gestionali molto elevati e il protocollo di selezione dei pazienti è molto rigido, di conseguenza solo pochissimi pazienti con caratteristiche patologiche specifiche e condizioni di salute gravissime possono essere sottoposti a questo trattamento.

La tecnica della decapneizzazione non sostituisce l'ECMO.

Si tratta di una tecnica differente, con l'obiettivo di aprire le porte verso una sostituzione della ventilazione meccanica attraverso la rimozione parziale di CO<sub>2</sub> ed è utilizzabile dove l'ECMO non viene applicato a causa dei criteri di selezione troppo rigidi. Importante è sottolineare che un trattamento precoce di decapneizzazione può evitare il precipitare della situazione ed evitare così una circostanza tale da essere trattata con metodica ECMO.

Rendere la decapneizzazione una tecnica ambulatoriale, utilizzabile in medicina interna, non più solo in rianimazione, permetterebbe ai pazienti di eseguire la terapia in day hospital, senza bisogno di anestesia e soprattutto senza rischi per il soggetto, come una sorta di "dialisi polmonare".

Ampliare e diffondere l'uso di questa tecnica avrebbe il vantaggio di rendere possibile il trattamento di molti più casi, portando sollievo a tutta una categoria di pazienti che ora viene esclusa.

Poter curare tempestivamente pazienti affetti da IR CRONICA (es asma, dispnea, broncospasmo..) e non più solo acuta, porterebbe a un significativo miglioramento qualitativo delle condizioni di vita di questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA E CONSULTAZIONI

KOLOBOW T, et al. *Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart lung*. ASAIO Trans 1963

MACRAE D, GOLDMAN A, BOOSFELD B, SMITH L, O'CALLAGHAN M, ROGER P. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Great Ormond Street Hospital For Sick Children NHS Trust, London UK, 1999

ANDERSON H, STEINLE C, SHAPIRO M, DELIUS M, CHAPMAN R, HIRSCHL R, BARTLETT R. *Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure*. Surgery 1993

CALZA G, LERZO F, TANI S, et al. *Fisiopatologia del circolo in epoca neonatale. Implicazioni clinico emodinamiche in fase di bypass cardiopolmonare*. In By Pass 2002

HILL JD, O'BRIEN TG, MURRAY JJ, et al. *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-Traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): use of the Branson Membrane Lung*. N Engl J Med 1972

GATTINONI L, PESENTI A, MASCHERONI D, et al. *Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure*. JAMA 1986

KNOCH M. *Treatment of severe ARDS with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal*. Paris: Elsevier 1989

GILLE JP. *Neonatal and adult respiratory failure: mechanisms and treatment*. Paris: Elsevier 1989

GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, LONDON. *ECMO Trials Case Report* May 1996

ROY BJ, RYCUS P, CONRAD SA, CLARK RH. *The changing demographics of neonatal extracorporeal membrane oxygenation patients reported to the extracorporeal life support organization (ELSO) registry*. Pediatrics 2000

FINDLAY RD, TAEUSCH HW, WALTHER FJ. *Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome*. Pediatrics 1996

LOTZE A, MITCHELL BR, BULAS DI, ZOLA EM, CONTE FF, SHALWITZ RA, GUNKEL JH. *Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure*. J Pediatr 1998

OZ MC, GOLDSTEIN DJ, PEPINO P, WEINBERG AD, THOMPSON SM, CATANESE KA, VARGO RL, McCARTHY P, ROSE EA, LEVIN HR. *Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist device.* Circulation 1995

MELIONES JN, CUSTER JR, SNEDECOR S, MOLER FW, et al. *Extracorporeal Life Support for Cardiac Assist in Pediatric Patients. Review of ELSO Registry Data.* Circulation 1991

AGGARWAL S, et al. *Extracorporeal membrane Oxygenation. Our experience.* Department of Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, University of Southern California School of Medicine 2002

SATO TT, NEWMAN KD. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

BECK R, KAWAHITO K, PIAZZA L, PINOTUBO AB Jr. *Criteria for extracorporeal membrane oxygenation in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn.* J Pediatric Surg 2002

BOEDY RF, HOWELL CG, KANTO WP. *Hidden mortality rate associated with extracorporeal membrane oxygenation.* J Pediatr 1990

HILL JG, BRUHN PS, COHEN SE, et al. *Emergent applications of cardiopulmonary support: a multiinstitutional experience.* Ann Thor Surg 1992

ELSO. *Elso Guidelines for Neonatal Ecmo Consultation.* www.else.med.umich.edu Ann Arbor, MI 2004

COLE CH, et al. *ECMO : regional evaluation of need and applicability of selection criteria.* AJDC 1988

PAYNE NR, et al. *Comparison of six ECMO selection criteria and analysis of factors influencing their accuracy.* Pediatr Pulmonol 1991

VON ALLMEN D, et al. *Cardiac arrest in the ECMO candidate.* J Pediatr Surg 1991

COSTA D. *Assistenza nelle tecnologie complesse in cardiocirurgia.* Dip. Medico-Chirurgico di Cardiologia

SAKR Y et al. *High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury.* Chest 2005

UPADYA A et al. *Fluid balance and weaning outcomes.* Intensive Care Med 2005

WIEDEMANN HP et al. *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury.* N Engl J Med 2006

STEWART RM et al. *Less is more: improved outcomes in surgical patients with conservative fluid administration and central venous catheter monitoring.* J Am Coll Surg 2009

ARDS Network. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med 2000

HICKLINGKG et al. *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome.* Intensive Care Med 1990

GAJIC O et al. *Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation.* Crit Care Med 2004

*Pulmonary ventilation.* In Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000.

BEHRAKIS PK et al. *Respiratory mechanics during halothane anesthesia and anesthesia-paralysis in humans.* J Appl Physiol 1983

TOKICS L et al. *Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure.* Anesthesiology 1987

DETERMANN RM et al. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial.* Critical Care 2010

PINHEIRO DE OLIVEIRA R et al. *Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease.* Critical Care 2010

FAUSTINI A, MARINO C, Med 2007 D'OIDIO M, PERUCCI CA. *The concurrent COPD mortality doubles the mortality estimate from COPD as underlying cause in Lazio, Italy.* Respir

JAYROE JB. WANG D. DEYO DJ. ALPARD SK. BIDANI A. ZWINSCHENBERGER JB. *The effect of augmented hemodynamics on blood flow during arteriovenous carbon dioxide removal.*

ZWINSCHENBERGER JB. CONRAD SA. ALPARD SK. GRIER LR. BIDANI A. *Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO<sub>2</sub> removal for severe respiratory failure.* Ann Thorac Surg. 1999

DESLAURIERS J. AWAD JA. *Is extracorporeal CO<sub>2</sub> removal an option in the treatment of adult respiratory distress syndrome.* Ann Thorac Surg. 1997

TAO W BRRUNSTON RL Jr, BIDANI A. PIRTLE P. DY J. CARDENAS VJ Jr. TRABER DL, ZWINSCHENBERGER JB. *Significant reduction in minute ventilation and peak inspiratory pressures with arteriovenous CO2 removal during severe respiratory failure.* Crit. Care Med. 1997

HABASHI NM, BORG UR. REYNOLD HN. *Low blood flow extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R): a review of the concept and a case report.* Intensive Care Med. 1995

MIRA JP. BRUNET F. BELGHITH M. SOUBRANE O. TRMIGNON JL. RENAUD B. HAMY T. MONCHI M. DESLANDE E. FICROBE L. et al. *Reduction of ventilatory settings allowed by intravenous oxygenator (IVOX) in ARDS patients.* Intensive Care Med 1995

GATTINONI L. PRESENTI A. BOMBINO M. PELOSI P. BRAZZI L. *Role of extracorporeal circulation in adult respiratory distress syndrome management.* New Horiz. 1993

LIEBOLD A. PHILIPP A. KAISER M. MERK J. SCHMID FX. BIRNBAUM DE. *Pumpless Extracorporeal lung assist using an arteriovenous shunt. Applications and limitations.* Minerva Anesthesiol. 2002

FRENCKNER B. PALMER P. LINDEN V. *Extracorporeal respiratory support and minimally invasive ventilation in severe ARDS.* Minerva Anesthesiol. 2002

CC. HUANG. YH, TSAI, MC, Lin. CT. Yang MJ. Hsieh, RS, Lan. *Respiratory drive and pulmonary mechanics during haemodialysis with ultrafiltration in ventilated patients.* Anaesth Intens Care 1997

BRUN BUISSON C, MINELLI C, BERTOLINI G, et al. *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study.* Intensive Care Med 2004

ASHBAUGHs DG, BIGELOW DB, PETTY TL, et al. *Acute respiratory distress in adults.* Lancet 1967

BERSTEN AD, EDIBAM C, HUNT T, et al. *Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States.* Am J Respir Crit Care Med 2002

MANCIBO J, FERAN L, et al. *A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med 2006

KESE SCESECIOGLU J , BEALEe R, STEWART TE, et al. *Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med 2009

BOLLEN CW, VAN WELL GT, SHERRY T, et al. *HIGH frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial* Crit Care 2005

TAYLOR RW, ZIMMERMAN JL, DELLINGER RP, et al. *Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial*. JAMA 2004

*Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. N Engl J Med 2000

TREMBLAY LN, SLUTSKY AS. *Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside*. Intensive Care Med 2006

MEADE MO, COOK DJ, GYATT GH, et al. *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA 2008

M T, LLER, PHILIPP A, LUNCHNER A, et al. *A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure*. Crit Care 2009

ZAPOL WM, SNIDER MT, HILL JD, et al. *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure*. A randomized prospective study. JAMA 1979

HEMMILA MR, ROWE SA, BOULES TN, et al. *Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults*. Ann Surg 2004

PEEK GJ, MOORE HM, MOORE N, et al. *Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure*. Chest 1997

WONG I, VUYLSTEKE A. *Use of extracorporeal life support to support patients with acute respiratory distress syndrome due to H1N1/2009 influenza and other respiratory infections*. Perfusion 2010.

MORRIS AH, WALLACE CJ, MENLOVE RL, et al. *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 1994

KHOSHBIN E, ROBERTS N, HARVEY C, et al. *Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation*. ASAIO J 2005

STEINBBRUECKNER BE, STEIGERWALD U, KELLER F, et al. *Centrifugal and roller pumps—are there differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass?* Heart Vessels 1995

SIEVERT AN, SHACKELFORD AG, McCALL MM. *Trends and emerging technologies in extracorporeal life support: results of the 2006 ECLS survey*. J Extra Corpor Technol 2009

BERMUDEZ CA, ROCHA RV, SAPPINGTON PL, et al. *Initial experience with single cannulation for venovenous extracorporeal oxygenation in adults*. Ann Thorac Surg 2010

BARTLETT RH, GATTINONI L. *Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure*. Minerva Anesthesiol 2010

MISHRA V, SVENNEVIG JL, BUGGE JF, et al. *Cost of extracorporeal membrane oxygenation: evidence from the Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway*. Eur J Cardiothorac Surg 2010

FREED DH, HENZLER D, WHITE CW, et al. *Extracorporeal lung support for patients who had severe respiratory failure secondary to influenza A (H1N1) 2009 infection in Canada*. Can J Anaesth 2010