

ECM "Cuore Polmone 2017"

Presidente: Alfonso Maria Altieri

Comoderatori: Giovanni Minardi, Giuseppe Munafò,
Giovanni Peliti

Seconda giornata "Il Polmone malato e il Cuore"

21 marzo 2017

Coordinatori: Giuseppe Munafò, Giovanni Peliti

Fisiopatologia del Sistema Cuore - Polmone vista dallo pneumologo

C. Mollica

Cuore e polmoni nei secoli

Lo studio anatomico-funzionale di cuore e polmoni è legato alle disquisizioni antiche inerenti la **sede dell'anima** quale responsabile della vita.

Dov'è la sede dell'anima?

- nel cranio (cervello), in quanto "*centro della ragione o dello stato di veglia*" (Ippocrate, 460 a.C. circa – 377 a.C.), a seguito di osservazioni inerenti lo stato di afasia conseguente ai traumi cerebrali, definizione questa che meriterebbe di essere considerata di tipo "A" della EBM;
- nel torace (cuore), in quanto "*responsabile dell'attenzione e dell'intelletto*" (Aristotele, 384 a.C. – 322 a.C. e Galeno, 129 – 201 d.C. circa)
- Avicenna (980 d. C. - 1037) mediò tra le due, definendo il cervello "*principe delle facoltà mentali*" e il cuore "*responsabile dell'attività vitale organica*"
Senza peraltro omettere quanto asserito da Cartesio (1596 - 1650), secondo il quale la sede dell'anima sarebbe nella ghiandola pineale ("*C'è nel cervello una piccola ghiandola in cui l'anima esercita le sue funzioni più specificamente che non nelle altre parti*". Art 31)¹

a) *L'apparato cardio-vascolare nei secoli....e l'origine di alcuni termini medici*

L'importanza che avevano a quei tempi le dottrine sugli "spiriti vitali" ne facevano il cardine degli studi di fisiologia; il sangue, portatore per definizione dello spirito vitale, e la circolazione, che ne permetteva la distribuzione ai diversi organi, furono pertanto oggetto di massimo interesse fin dai tempi di Ippocrate e Galeno.

Un disegno del cuore - stilisticamente molto ben rappresentato - risalente al periodo Aurignaziano (Paleolitico superiore, all'incirca da 40.000 a 18.000 anni da oggi) appare in una grotta di Pindal (presso Altamira, Spagna); poi in un geroglifico egiziano risalente al 1750 a.C. ed in un ideogramma cinese².

Dobbiamo a Carlo Ruini l'aver riassunto gli aspetti salienti inerenti la circolazione del sangue, così come venivano scoperti nei secoli dai diversi filosofi-scienziati³.

Pertanto emerge, ad esempio, che per Platone (428/427 a.C. – 348/347 a.C.) il cuore dà origine alle vene e al sangue; il quale, a sua volta col proprio movimento determina il polso e le variazioni dello stato di coscienza che ne conseguono, allorché si presenti aritmico (Ippocrate).

Laddove Galeno, dimostrando che anche le arterie contengono sangue, unifica sistema arterioso e venoso, Vesalio (1514–1564), nella "De Humani Corporis Fabrica"⁴ esalta l'importanza delle sezioni anatomiche ai fini della conoscenza del corpo umano, e Serveto (1511 – 1553), studiando la circolazione ematica dal fegato al ventricolo destro attraverso la vena cava inferiore, e poi al polmone, per primo descrive la circolazione polmonare; sarà poi il suo successore Realdo Colombo (1516 –1559), anatomista, a completare l'intero disegno della circolazione.

È forse il caso di accennare, in questa sede, all'origine "antica" di molti termini in uso nella pratica medica quotidiana. Il termine carotidi, ad esempio, prende origine dalla parola greca "Karosis" ("κάρωσις": torpore, sonnolenza), come conseguenza dell'effetto soporifero (fino alla perdita di coscienza) che consegue alla pressione sulle stesse (Erasistrato, 305 a.C. - ?, 250 a.C. circa); Rufus⁵ le chiamò "*arterie del sonno*"; Vesalio "*arterie soporifere*", mentre il termine *lipotimia* (dal greco "λειπωτιμία": leipotimia) - deriverebbe da "λείπειν": lasciare, abbandonare e "θυμός" soffio vitale, stato di coscienza - pertanto: perdita di coscienza; sarebbe stato impiegato per primo da Areteo di Cappadocia, medico greco che esercitò a Roma nel I secolo d.C.⁶

b) *Il polmone e l'albero respiratorio...nei secoli...*

Il termine "polmone", derivante dal greco "*Pneuma*" (πνεύμα), "*respiro*", "*aria*", "*soffio vitale*", ha assunto svariati significati, in funzione della interpretazione data dai diversi filosofi.

Per i Presocratici rappresenterebbe *l'anima*, *l'archè* (ἀρχή), impalpabile e invisibile, ma anche un "*oltre vuoto*" che "*soffiandovi dentro si gonfia*"; per gli Stoici sarebbe *lo spirito* che appartiene al dio che dà vita alle cose e le guida secondo i suoi voleri; interpretazione affine, per certi versi, a quella della dottrina Cristiana, ove *pneuma* significa *spirito*, dall'ebraico נוח ("*ruah*"), *vento*, e, anche, *respiro*.

Ma, mentre il termine *pneuma* presentava svariati significati, verosimilmente a causa della non chiara comprensione della sua reale funzione di "scambiatore di gas respiratori", il ruolo di trachea e bronchi fu ben presto chiaro, pur nelle diverse interpretazioni.

Infatti...

- "L'aria esterna, convogliata all'interno, incrementava la *"sostanza vitale"* (Ippocrate);
- "si trasformava in un *"afflato psichico"*.. permettendo al cuore di sopravvivere...."
"il corpo muore se il cuore è privo di respiro" (Galeno);
- "il respiro è strettamente congiunto alle parti vitali dell'intero organismo..così da collegare l'atto della respirazione alla vita" (Avicenna)

A testimonianza del significato "profondo" che si attribuiva al polmone (e all'albero respiratorio) - qui forse inteso nel significato di "spirito" - è l'amuleto di corallo che adorna il collo del Bambino dipinto da Piero della Francesca in onore di Federico da Montefeltro (1472-74) conservato alla Pinacoteca di Brera a Milano⁷.

Il sistema Cuore-Polmoni ai giorni nostri : *note di fisiopatologia*

Molti sono i motivi per i quali cuore e polmoni devono essere trattati secondo un'ottica comprensiva dei principi funzionali propri dei due organi, che, non a caso, formano un "Sistema" (Tab.1)

- Hanno la stessa origine embriologica: i 2 apparati derivano dal Mesoderma splancnico
- Condividono la medesima gabbia toracica (obbediscono alle stesse leggi della meccanica)
- Esercitano entrambi un'azione di pompa (ventricolare e del "mantice" polmonare)
- Esercitano entrambi un'azione idraulica (circolazione polmonare e sistemica)
- Presentano medesima finalità biochimica (trasporto di O₂) (polmone capta e cuore distribuisce)
- Necessitano di trattamento combinato in situazioni critiche
- Esercitano entrambi impatto importante sulla sanità pubblica (Cardiopatia ischemica, BPCO)

Tab.1 Motivi in base ai quali Cuore e Polmoni necessitano di un approccio consensuale

Nella Tabella 2 sono elencate le principali strutture componenti il Sistema Cuore-Polmone: le modificazioni (Δ) di ciascuna si traducono in altrettante variazioni di quella contigua.

Δ gabbia toracica \leftrightarrow Δ Ppl (Pressione intra-pleurica) \leftrightarrow Δ Paw (Palveolare) \leftrightarrow
 Δ Pcapillari peri-alveolari \leftrightarrow Δ P vasi extra-alveolari \leftrightarrow Δ PaP (Parteria Polmonare) \leftrightarrow
 Δ Patrio-vent Sn \rightarrow Δ Paorta \rightarrow Δ Gittata Cardiaca \rightarrow Δ Flusso ematico al circolo sistemico

Tab.2 : "Catena" dei processi fisio-patologici inerenti il Sistema Cuore-Polmoni

Nella Figura 1 è rappresentata l'Unità Cardio-polmonare con i rapporti esistenti tra funzione cardio-circolatoria e processo respiratorio⁸.

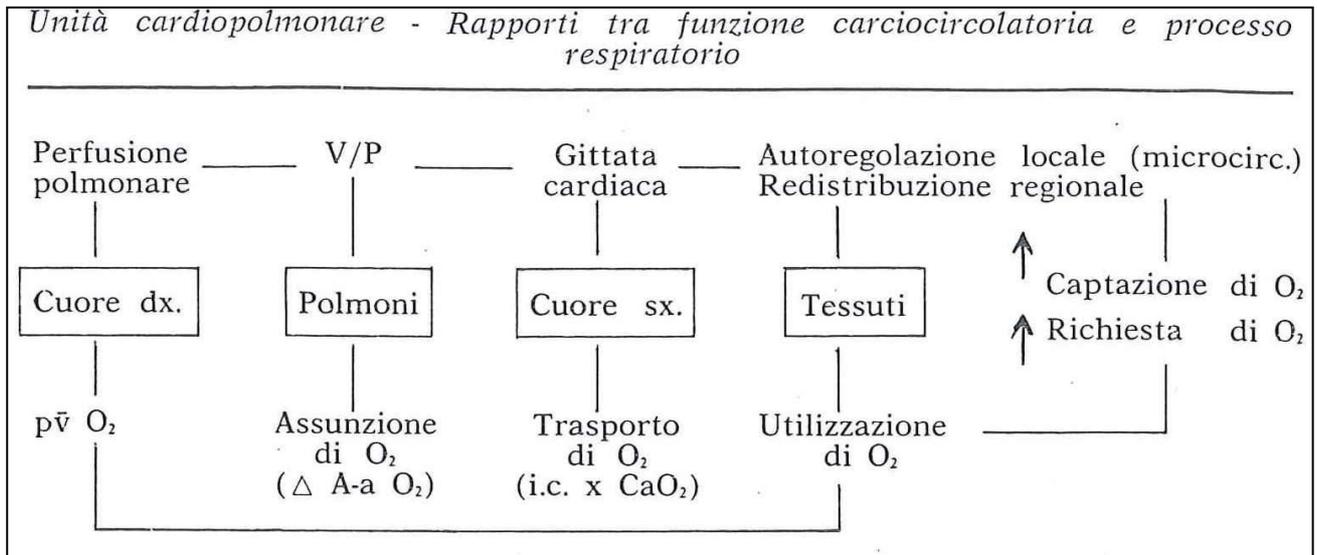


Fig. 1 . Unità cardio-polmonare (spiegazioni nel testo) Da Carratù L⁸.

Lascio tuttavia ai Colleghi cardiologi l'onere del trattamento della fisiopatologia dell'apparato cardio-circolatorio e mi soffermerò brevemente sugli aspetti salienti del circolo polmonare - vero "target" del mio intervento - in condizioni fisiologiche e sulle sue modificazioni in corso dei processi patologici di più frequente riscontro in Pneumologia.

Il circolo polmonare e le resistenze capillari polmonari: *alta capacitanza, bassa resistenza*

Embriologicamente l'arteria polmonare comune ed i suoi due rami principali derivano dall'abbozzo cardiaco primitivo; le arterie periferiche derivano da una rete vascolare che si forma intorno ai bottoni bronchiali e cresce in stretta correlazione con ogni ramificazione delle vie aeree.

La circolazione polmonare avviene grazie alla “*vis a tergo*” da parte delle sezioni destre (Dxt) del cuore; l'atto dell'inspirazione contribuisce, peraltro, al richiamo di sangue dalla vena cava inferiore all'atrio dx, grazie all'incremento della negatività intra-pleurica che ad esso consegue (*funzione di mantice polmonare*). Le conseguenze emodinamiche di quanto sopra saranno trattate nel paragrafo “*Effetti della VA sul circolo polmonare*”.

Il circolo polmonare è un sistema “a capacitanza” (“*continuazione del letto venoso sistemico*”) che *in condizioni fisiologiche* oppone *basse resistenze* alla pompa cardiaca. Le Pressioni vascolari polmonari (P.V.P.) sono basse (1/5 delle P nel circolo sistemico) (Tab. 3).

- **PAPs = 25 mmHg**
- **PAPm = 15 mmHg**
- **Pcapillari= 10 mmHg**

Tab. 3 Valori normali delle PVP

I vasi polmonari sono molto *distensibili*: infatti, come vedremo, in VA essi *possono collassare* a seguito di iper-inflazione. La PaP = Volume / m' x Resistenze vascolari al flusso.

Anche il circolo polmonare obbedisce alla legge della dinamica dei fluidi o di legge di Poiseuille⁹, secondo cui:

$$R = \frac{8 \times \pi \times L \times \eta}{r^4}$$

Dove L è la lunghezza totale dei vasi, $\pi = k$, η = viscosità del fluido, r = raggio della sezione totale dei vasi perfusi e di quelli reclutabili (letto vascolare).

Ne consegue che la PaP aumenta per incremento del volume / m' (*durante lo sforzo*) o delle resistenze al flusso ematico; ovvero se si riduce il letto vascolare polmonare [r^4] (*enfisema, interstiziopatie, fibrosi, ARDS*); ma anche per iper-viscosità ematica [η], conseguente ad ipossia cronica (*BPCO, enfisema, altitudine*), o in situazioni di ostruzione al flusso ematico (*valvulopatie*).

La perfusione (Q) e la ventilazione (Va) del polmone

Il flusso ematico non è uniforme; esiste un gradiente verticale di pressione dovuto alla legge di gravità (o pressione idrostatica) che fa sì che (in posizione eretta) la perfusione (Q) aumenti dagli apici alle basi: pertanto, in condizioni normali gli apici sono ipoirrorati rispetto alle basi, anche perché i capillari peri-alveolari risultano compressi dalla

maggiore pressione esistente negli alveoli (pressione intralveolare o "Pressure airways": Paw).

Tuttavia agli apici la Q aumenta con l'esercizio e con la postura, passando dall'orto al clinostatismo.

Esiste, altresì, un gradiente verticale di Ppleurica (in posizione eretta). Infatti, dall'apice alla base, la Ppleurica diviene sempre meno negativa; il che comporta che gli alveoli all'apice siano più espansi, alle basi lo siano meno. Ne consegue che gli apici saranno più ventilati delle basi¹⁰.

Nella Figura 2 il grafico della curva P/V mostra come agli apici la compliance sia minore che alle basi.

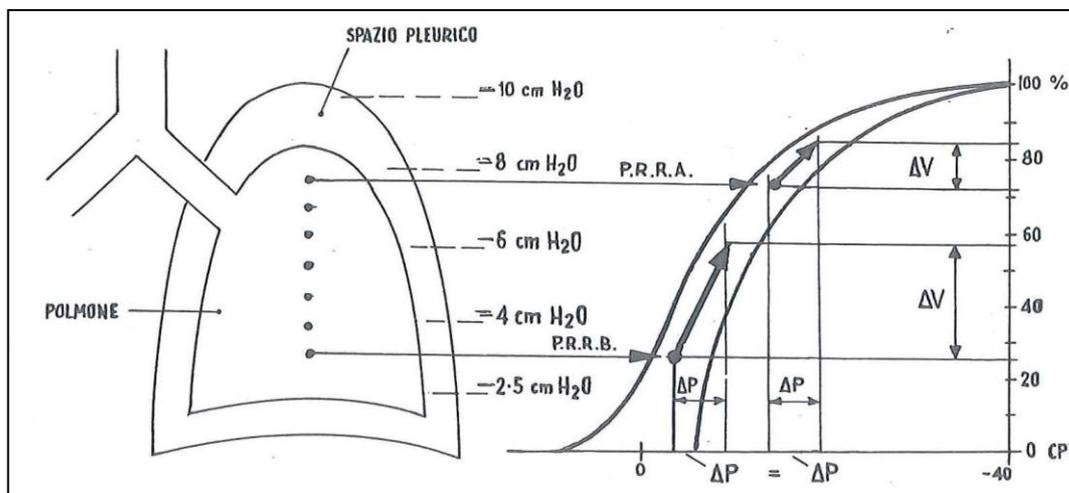


Fig. 2: Gradiente di Ppleurica in posizione eretta: dall'apice alla base la Ppleurica diviene sempre meno negativa; (spiegazioni nel testo). *Legenda:* P.R.R.B: punto di riposo respiratorio alle basi; P.R.R.A.: punto di riposo respiratorio agli apici. *Da:* Tiengo M.¹⁰.

In definitiva gli apici si trovano ad essere più ventilati e meno perfusi delle basi: il che spiega, tra l'altro, la più frequente localizzazione a livello apicale di patogeni aeroccontaminanti, del tipo bacillo di Koch.

a) *Disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione Va/Q*

Da quanto sopra consegue che la ventilazione ed il flusso ematico, nei vari distretti polmonari, non sono uniformi. In un polmone eretto il rapporto VA/Q diminuisce dall'apice alla base¹¹. Fisiologicamente la ventilazione aumenta lentamente dall'apice alla base del polmone, la perfusione invece aumenta rapidamente. Ne consegue che esiste una disomogeneità del rapporto ventilo/perfusorio nel polmone in posizione eretta con rapporto che va diminuendo dagli apici (3,3) alle basi (0,63). Così che la Va passa da 0,24 a 0,82 L/m, mentre la Q aumenta da 0,07 ad 1,29 L/m.

Il suddetto fenomeno è causa di modificazioni degli scambi gassosi; infatti, procedendo dagli apici alle basi, la PaO₂ passa da 132 ad 89 mmHg, la PaCO₂ invece sale da 28 a 42 mmHg, ed il pH varia da 7,51 agli apici a 7,39 alle basi: si può affermare dunque che agli apici sia presente una situazione acido-base di alcalosi respiratoria (dovuta all'incremento della Va), che va invece normalizzandosi alle basi.

b) Le 3 zone di West

La diversa distribuzione del flusso ematico, e la discrepanza rispetto alla ventilazione, determinano la suddivisione del polmone in tre zone che dipendono dai valori della P arteriosa (Pa), della P alveolare (PA) e della P venosa (Pv)¹¹.

- In zona I (apicale): PA > Pa > Pv: ne deriva che la Q è molto ridotta, come dimostrato dalla "oligo-emia" apicale delle radiografie standard del torace (Rx);
- in zona II (centrale): Pa > PA > Pv: ne consegue che in situazioni di iper-inflazione, allorchè la PA > Pa, il flusso venoso polmonare si interrompe; non ci sarà ritorno alle sezioni sinistre del cuore e la gittata cardiaca (C.O.) si ridurrà notevolmente. (vedi § " *Effetti della VA sul circolo polmonare* ").
- in zona III (basale): Pa > Pv > PA.: ne consegue edema alveolare a seguito di stasi di circolo ed incremento della Pvenosa, come avviene in condizioni di prolungato allettamento, o in assenza di un adeguato drenaggio linfatico, ovvero nello scompenso cardiaco.

Situazione questa che si traduce nel reperto auscultatorio di "crepitii bi-basali"

c) Disaccoppiamento o "mismatch" Va/Q

Già in condizioni fisiologiche ventilazione e perfusione non sono accoppiate in diverse regioni polmonari; il che comporta una dispersione delle aree a rapporto Va/Q pari ad 1 (cioè dove non c'è disaccoppiamento o "mismatch" Va/Q), e spiega il valore di SaO₂ che, anche nel normale, non raggiunge il 100% .

In condizioni patologiche il suddetto fenomeno è fortemente esaltato, tanto da dare origine a:

- zone con alveoli **ventilati ma ipo-non perfusi** (TEP, Fibrosi): **effetto spazio morto** (Vd/Vt)
- zone con alveoli **perfusi ma ipo-non ventilati** (BPCO, Atelettasie): **effetto shunt** (Qs/Qt)

Per gli ulteriori approfondimenti del tema vedi¹¹.

Fisiopatologia del tono vascolare polmonare

Il tono vascolare è mediato dai neuropeptidi non-adrenergici non-colinergici (angiotensina II, fattore natriuretico atriale, peptide vasoattivo intestinale), e dagli autacoidi (istamina, serotina, bradichina).

a) Effetti del volume polmonare (atti respiratori) sul circolo

Alti volumi polmonari sono in grado di determinare basse P e basse R a livello dei vasi extra-alveolari¹¹, come si ha nel neonato alla prima inspirazione che precede il pianto; l'incremento del volume polmonare alla nascita per rapide e profonde inspirazioni e della negatività pleurica (fino a -50 mmHg) determinano costrizione della v. ombelicale con iperafflusso di sangue (100 ml) dalla placenta ("trasfusione placentare"); fenomeno questo legato alla distensione dei vasi extra-alveolari, quindi alla conseguente riduzione delle R vascolari (< 1/5 delle R esistenti nei vasi uterini), con incremento del flusso polmonare, della P in atrio Sn e sul setto inter-atriale; il che porta alla chiusura del Forame Ovale e del dotto arterioso¹².

b) Effetti di ipossia diffusa e di acidosi sul circolo

Si produce vasocostrizione per riduzione della sezione totale dei vasi polmonari (r^4) cui consegue aumento delle R ed ipertensione in arteria polmonare (PaP) a mezzo di un meccanismo diretto sulle fibro-cellule muscolari lisce (fosforilazione ossidativa)¹³ ovvero di un meccanismo indiretto, conseguente alla liberazione di mediatori chimici^{14,15}.

Occorre considerare, peraltro, che laddove la vaso-costrizione conseguente ad ipossia acuta è un meccanismo potenzialmente reversibile (CPA: cuore polmonare acuto) interpretabile come fenomeno di compenso atto a ridurre il disaccoppiamento ("mismatch") ventilo/perfusorio (Va/Q), la risposta all'ipossia cronica invece consiste in un rimodellamento irreversibile della muscolatura liscia dei vasi e dei tessuti che la circondano, con persistente aumento delle resistenze al flusso (CPC: cuore polmonare cronico)¹⁶. Tale dicotomia di risposta all'ipossia - acuta o cronica - può spiegare le diverse sequele fisiopatologiche che si hanno in malattie caratterizzate dalla presenza di un'ipossia regionale, quali l'aterosclerosi, l'ipertensione polmonare, l'anemia falciforme e la sclerodermia.

In patologia respiratoria i fenomeni suddetti sono noti da tempo; è stata inoltre dimostrata la relazione inversa esistente tra entità dell'ostruzione e percentuale di enfisema rilevato alla TAC, con riempimento ventricolare Sn (V_s) e riduzione della gittata sistolica, senza peraltro modificazioni evidenti della frazione di eiezione (FE) del V_s , non essendoci un deficit di pompa di origine cardiaca¹⁷.

c) Ruolo dell'endotelio

Risale ai primi anni '90 - e diviene sempre più rilevante in molte situazioni patologiche (ipossia, shock settico, by-pass artero-venoso..etc), arricchendosi di continui aggiornamenti - il ruolo centrale dell'endotelio quale struttura in grado di modulare il flusso ematico tramite la messa in circolo di sostanze vaso-attive, come la prostaciclina e l'ossido nitrico (NO), e di mediatori dell'infiammazione (metaboliti dell'ac. arachidonico), in grado di determinare grossolane alterazioni della permeabilità vascolare polmonare, come si verifica, ad es., nell'ARDS¹⁸, quando non uno stato pro-aggregativo, causa quest'ultimo di

eventi coronarici acuti, come si ha nella polmonite batterica acquisita in comunità (CAP) di grado severo¹⁹.

In questi casi (CAP), infatti, patogeni della parete cellulare batterica e tossine intracellulari interagiscono con i macrofagi con liberazione di citochine pro-infiammatorie (IL-1Beta, IL-6-8-17-18, TNF) che attivano l'endotelio vascolare determinando una risposta infiammatoria sistemica e uno stato pro-coagulativo. Concorrono all'attivazione dell'endotelio anche meccanismi di attivazione piastrinica ed il coinvolgimento dei Neutrofili.

Meccanismi per certi versi analoghi vengono chiamati in causa anche per le OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), ove, l'ipossia intermittente (ma protratta nel tempo), accanto alla vasocostrizione ed all'ipertensione polmonare, è causa di un'alterazione dell'endotelio dovuta allo stress ossidativo e all'infiammazione vascolare e sistemica innescate dalla liberazione, tra gli altri, di radicali liberi dell'Ossigeno (ROS)²⁰ e da conseguente "espressione" di fattore di permeabilità e di crescita vascolare endoteliale (VPF/VEGF), responsabili, questi ultimi, di angiogenesi e predisposizione all'instaurarsi di svariate patologie, quali il diabete, l'ictus, il cancro ed il deterioramento cognitivo²¹.

d) Lo scompenso cardiaco: gli effetti emodinamici sul polmone

Si è visto come le modificazioni della PaP, o lo stato pro-coagulativo che si viene a determinare in corso di patologie respiratorie possano influenzare la funzione cardiaca; qui di seguito ci soffermeremo brevemente sulle modificazioni anatomico-funzionali del polmone in corso di scompenso di cuore.

Tale frequente situazione patologica riconosce svariate cause, tra le quali miocardiopatie, valvulopatie, iponchia, e sovraccarico di liquidi (colloidi / cristalloidi), o trasfusioni di sangue, e si traduce in un incremento del post-carico con aumento della Pv polmonare in zona III di West. Ne consegue stravasamento e riempimento alveolare di trasudato.

È ben noto in tale situazione il reperto auscultatorio di crepitii bi-basali (vedi § *Le 3 zone di West*) conseguente all'edema alveolare, la cardiomegalia con ingrandimento del peduncolo vascolare ed il versamento pleurico (nello stadio avanzato), in un quadro radiografico del torace di "polmone cardiaco", con segni di imbibizione alveolare per incremento della EVLW ("*extra-vascular lung water*": acqua polmonare extra-vascolare)²² ed interstiziale ("*stria B di Kerley*").

L'aumento del rapporto cardio-toracico ed il versamento pleurico consensuale, si traducono in un quadro spirometrico restrittivo con riduzione della compliance toraco – polmonare ed incremento di lavoro respiratorio ("*Work of Breathing*": WoB).

Nello stadio iniziale, spesso, sono presenti unicamente sibili espiratori ("asma cardiaco") conseguenti alla limitazione del flusso espiratorio ("*Flow limitation*") dovuto all'edema peri-bronchiolare, che determina un quadro spirometrico ostruttivo, come da impegno delle "piccole" vie aeree, con riduzione del massimo flusso espiratorio medio tra il

25 e il 75% della capacità vitale forzata (MMEF 25-75% CVF), non, o scarsamente reversibile al test di broncodilatazione.

La riduzione del test di Diffusione al CO (Ossido di Carbonio) (DLCO), conseguente all'edema interstizio-alveolare, è reperto costante fin dallo stadio iniziale dello scompenso cardiaco.

L'aumento del WoB porta ad insufficienza respiratoria, inizialmente ipossiémica, di tipo I o "lung failure"²³, indi - in fase avanzata - anche ipercapnica.

È superfluo precisare che la terapia idonea, in fase iniziale, non consiste nell'impiego dei bronco-dilatatori, per i quali occorre valutare la scarsa efficacia sulle cause della "flow limitation" verso l'indubbio effetto collaterale sfavorevole su conduzione e performance cardiache; quanto nell'impiego di farmaci che siano in grado di ridurre l'incremento del post-carico, e l'ipervolemia (diuretici). La ventilazione artificiale (VA) a Pressione Positiva Continua (CPAP), attuata per lo più con metodica non-invasiva, si è dimostrata utile fin nelle fasi iniziali di EPA.

e) *Farmaci impiegati in patologia respiratoria che interagiscono con la funzionalità cardiaca*

- Ossigeno (O₂), oltre a ridurre la "guida ipossica del respiro" determina vasodilatazione polmonare con incremento del mismatch Va/Q, cui consegue ipercapnia;
- Ossido Nitrico (N.O.), quando somministrato in VA a 16 p/milione nell'ARDS in fase iniziale, determina vasodilatazione distrettuale (polmonare) con riduzione del mismatch Va/Q, e conseguente miglioramento degli scambi gassosi; attualmente di impiego controverso per effetti collaterali sfavorevoli a livello renale²⁴.
- Teofillina (inibitore delle fosfodiesterasi), noto bronco-dilatatore: per azione sull'ino e batmo-tropismo, causa tachiaritmia (antagonizza recettore A_{1A} dell'adenosina), e vasodilatazione polmonare, verosimilmente per abolizione del riflesso di vaso-costrizione ipossica, peggiorando il mismatch Va/Q - peraltro già presente nelle patologie ostruttive (BPCO, asma bronchiale) per le quali è stata impiegata in passato - così determinando ipossiémia. La sua clearance si riduce in corso di scompenso cardio-congestizio²⁵.
- Idro-clor-tiazide, di impiego comune in patologia cardio-respiratoria, per la quale vengono descritti quadri di E.P.A. , con un m.a. verosimilmente allergico²⁶.
- Ventilazione Artificiale (VA) attuata con apparecchi insufflatori, per la quale si rimanda al prossimo § "Effetti della VA sul circolo polmonare".

f) *Effetti della VA sul circolo polmonare*

Le conseguenze emodinamiche di quanto trattato nel § sul *Circolo polmonare e le Resistenze capillari polmonari* si rendono evidenti in corso di ventilazione artificiale (VA); i ventilatori esterni (polmone d'acciaio, corazza, "poncho"), che assistono l'atto inspiratorio incrementando la negatività pleurica, esaltano infatti il processo di "suzione" del sangue

dalla v. cava inferiore, determinando un iper-afflusso al cuore Dxt e quindi ai polmoni, in tal modo ricalcando l'azione fisiologica del complesso toraco-polmonare, e favorendo gli scambi gassosi.

Effetti emodinamici opposti si verificano invece in VA a pressione positiva, dal momento che l'insufflazione della miscela gassosa (aria-O₂) andrà ad incrementare la Palveolare (Paw) fino a superare la PaP, in tal modo trasformando gran parte del polmone in zona I di West, e così impedendo il ritorno venoso - tramite le vene polmonari - alle sezioni sinistre (Sn) del cuore, con conseguente riduzione della gittata cardiaca (C.O.) ed in definitiva con ridotto apporto di ossigeno (O₂) ai tessuti.

Pertanto la VA a pressione negativa con i ventilatori esterni è stata definita più "fisiologica" della VA a pressione positiva erogata con apparecchi insufflatori (VA tradizionale)²⁷.

Da tempo si cercano modelli ("pattern") ventilatori sempre più fisiologici applicando - anche in VA tradizionale - tecniche in grado di minimizzare il danno emodinamico suddetto²⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Descartes R. Le passioni dell'anima In: Descartes R. Opere. Bari: Laterza, 1967; Vol. II, 420-42.
2. Schechter DC, Lillehei CW, Soffer A. History of sphygmology and of heart block. *Dis Chest* 1969; 55: 535-79.
3. Ruini C. Curiosità Storiche e bibliografiche intorno alla scoperta su "La circolazione del sangue". Bologna: Zanichelli, 1873; 17-39.
4. Murray JF. A thousand years of pulmonary medicine: good news and bad. *Eur Respir J* 2001;17: 558-65.
5. Albrecht von Haller. *Elementa physiologiae corporis humani*. Losanna: Francisci Grasset, 1766.
6. Weber G. Areteo di Cappadocia: interpretazioni e aspetti della formazione anatomicopatologica del Morgagni. Firenze: Olschki ed., 1996.
7. Lavin MA, Redleaf MI. Heart and Soul and the Pulmonary Tree in Two Paintings by Piero della Francesca. *Artibus et Historiae* 1995; 31: 9-17.
8. Carratù L. Fisiopatologia della circolazione polmonare e trasporto dell'O₂. *Lotta contro la Tbc* 1986; 56: 386-92.
9. Silvestroni P. *Fondamenti di chimica*. 10. ed. Milano: CEA; Bologna: Zanichelli, 1996: 201.
10. Tiengo M. *Ventilazione ed assistenza respiratoria in anestesia e rianimazione*. Milano: Libreria Cortina Ed, 1977: 87.
11. West JB. *Fisiologia della respirazione*. Padova: Piccin, 2014.
12. Moretti C, Fassi C, Barbarà CS, et al. *Embriologia del Polmone*. In: *Pneumologia Pediatrica*. Ghezzano (Pisa): Primula Multimedia ed, 2004; Vol 4, n° 14: 2-11.
13. Ingram RH, Szidon JP, Fishman AP. Response of the main pulmonary artery of dogs to neuronally released versus blood-born Norepinephrine. *Circulation Research* 1970; 26: 249-62.
14. Sommer N, Strielkov I, Pak O, Weissmann N. Oxygen sensing and signal transduction in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Respir J* 2016; 47: 288-303.

15. Paffett ML, Walker BR. Vascular adaptations to hypoxia: molecular and cellular mechanisms regulating vascular tone. *Essays Biochem* 2007; 43: 105-19.
16. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74–84.
17. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-27.
18. Searle NR, Sahab P. Endothelial vasomotor regulation in health and disease. *Can J Anaesth* 1992; 39: 838–57.
19. Feldman C, Anderson R. Polmonite acquisita in comunità. Patogenesi degli eventi cardiaci acuti e potenziali terapie supplementari. *CHEST edizione Italiana* 2015; 4: 56-65.
20. Naresh A. Ipossia intermittente e OSA. *CHEST edizione Italiana* 2015; 1: 19-27.
21. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1835–42.
22. Giuntini C, Pistolesi M, Miniati M, Fazio F. Theoretical and practical considerations of measuring extravascular lung water. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 36-43.
23. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J (Suppl)* 2003; 47: 3-14s.
24. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 27: CD002787.
25. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 901-6.
26. Vereda A, Cárdbaba B, Quirce S, et al. Immunological studies in a case of hydrochlorothiazide-induced pulmonary edema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 297-8.
27. Gunnella G. Basi fondamentali del trattamento intensivo dell'insufficienza respiratoria acuta delle BPCO In: Pasargiklian M. *Trattato di Medicina Respiratoria*. Padova: Piccin, 1983; Il vol: 1485-1515.
28. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur respir J* 1996; 9: 1283-92.

Prof. Corrado Mollica, già Dirigente Pneumologo, Az. Osp. San Camillo-Forlanini

Per la corrispondenza: c.mollica@libero.it