



Fisiologia e farmacologia del sistema cardiovascolare

1

Fisiologia cardiovascolare: introduzione

Thomas E.J. Gayeski

I.	Introduzione	3	VIII.	Sistemi di controllo	12
II.	Sviluppo embrionale del cuore	3	IX.	Il sistema di controllo cardiovascolare	13
III.	Conduzione elettrica	3	X.	I recettori di stiramento: sensori di pressione	14
IV.	Miociti cardiaci	5	XI.	Barocettori atriali	14
	A. Sarcomero	5	XII.	Barocettori arteriosi	16
V.	Organizzazione dei miociti	6	XIII.	Effettori e riserve fisiologiche per l'individuo sano	18
VI.	Relazione lunghezza-tensione	6	XIV.	L'integrazione del sistema cardiovascolare	21
VII.	Camere cardiache e lavoro esterno	8	XV.	Effetto degli anestetici e dei nostri farmaci sul sistema cardiovascolare	23
	A. Parete della camera cardiaca	8		A. Il paziente chirurgico	23
	B. Atrio	9		B. La scelta dell'anestesia	23
	C. Ventricolo	9		C. Trattare la causa: goal-directed therapy	23
	D. Precarico e compliance	9			
	E. Lavoro ventricolare	9			
	F. Curva di Starling	11			
	G. Consumo di ossigeno miocardico	11			

PUNTI CHIAVE

1. Il cuore possiede uno scheletro fibroso, che fornisce un sito di inserzione per ciascun anello valvolare. Questa struttura fibrosa unisce, inoltre, i miociti cardiaci cosicché lo "stiramento", o precarico, risulti in un allungamento dei sarcomeri e non in uno scorrimento delle cellule l'una sull'altra.
2. La contrattilità cambia in risposta alla variazione di concentrazione mioplasmatica di Ca^{2+} durante la sistole.
3. Il rilasciamento che segue la contrazione è un processo attivo, che richiede consumo di ATP per il trasporto di Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico, nonché attraverso il sarcolemma.
4. L'unità fondamentale per lo sviluppo di tensione è il sarcomero.
5. L'endocardio riceve flusso ematico soltanto durante la diastole, mentre l'epicardio durante l'intero ciclo cardiaco. L'endocardio è più suscettibile all'infarto.
6. Il consumo di ossigeno o di ATP avviene durante il rilascio dei legami actina-miosina. I determinanti principali del consumo di ossigeno miocardico sono la frequenza cardiaca (HR), la contrattilità, e la tensione di parete.
7. Il lavoro esterno, che compie il ventricolo, è quello di incrementare la pressione della gittata cardiaca (SV) dalla pressione telediastolica ventricolare (VEDP, destra o sinistra) alla pressione arteriosa media (polmonare o sistemica, rispettivamente).
8. Il sistema cardiovascolare regola la pressione arteriosa (BP) e questo è un esempio di sistema di controllo a feedback negativo. I sensori dell'intero sistema cardiovascolare rilevano la pressione attraverso lo stiramento. Di conseguenza, la compliance influenza i sensori di pressione.
9. Le riserve fisiologiche sono fattori di espansione, che consentono al sistema cardiovascolare di mantenere la BP. Queste riserve sono la frequenza cardiaca (HR, che può aumentare sino a 3 volte), contrattilità (con un intervallo complesso ma significativo), resistenze vascolari periferiche (SVR, possono aumentare sino a 15 volte), e capacità venosa (che può aumentare sino a 1,3 volte).
10. La riserva della capacità venosa di un adulto di 70 kg è approssimativamente di 1.500 mL.

I. Introduzione

Come primo fisiologico per cardioanestesia, questo capitolo ha richiesto scelte e compromessi! Gli studi di anatomia, fisiologia, patologia e genomica cardiaca hanno avuto origine decenni o secoli fa, continuano ad evolversi, e vantano ormai di ampia letteratura. Il nostro obiettivo è di presentare i principi fisiologici importanti per la gestione clinica dell'adulto in sala operatoria (OR). Come primo compromesso, l'embriologia verrà appena accennata e, per scelta, non verrà discussa la fisiologia cardiaca pediatrica. A completamento della nostra panoramica, maggiori dettagli riguardo la fisiologia cardiaca dell'adulto potranno essere trovati nei riferimenti bibliografici [1]. Una piena comprensione dei concetti di fisiologia qui contenuti aiuterà nelle cure anestesilogiche, sia dei pazienti sani che di quelli con patologia cardiovascolare.

II. Sviluppo embrionale del cuore

- A.** Il sistema cardiovascolare inizia lo sviluppo durante la terza settimana, quando dal mesoderma, derivato dai tubi endoteliali, si forma il sistema vascolare primitivo. Alla quarta settimana i tubi endocardici bilaterali, originati dall'area cardiogenica, si fondono a costituire un unico tubo cardiaco (il cuore primitivo). Questa fusione avvia il flusso anterograde e dà inizio alla funzione di trasporto del cuore.
- B.** Il cuore primitivo evolve in quattro camere: bulbus cordis, ventricolo, atrio primordiale e seno venoso, formando infine un anello bulbo-ventricolare e dando avvio alle sue prime contrazioni al 21°-22° giorno. Queste contrazioni generano un flusso ematico unidirezionale alla quarta settimana.
- C.** Dalla quarta alla settima settimana lo sviluppo del cuore entra in periodo critico, struttura la circolazione fetale e si divide nelle quattro camere del cuore adulto.
- D.** Uno scheletro fibroso, composto da fibrina e da elastina, forma la struttura dei quattro anelli, che avvolgono le quattro valvole cardiache e le connessioni tra miociti.
- E.** Lo scheletro fibroso:
 1. Serve da ancora per l'inserzione delle cuspidi valvolari.
 2. Resiste alla sovradistensione dell'anulus valvolare (resistenza all'insufficienza).
 3. Fornisce un punto di inserzione fisso per i fasci muscolari dei ventricoli.
 4. Minimizza lo scivolamento tra miociti durante riempimento e contrazione ventricolari.

1

III. Conduzione elettrica

- A.** Le fibre del Purkinje sono costituite da miociti cardiaci specializzati, che conducono i segnali elettrici più velocemente (2 m/sec) rispetto ai normali miociti (0,3 m/sec). Questa differenza in velocità determina una contrazione coordinata della camera.
- B.** Le fibre del Purkinje si trovano nel subendocardio di atrio e ventricoli. Pertanto, è possibile accedervi dall'interno delle rispettive camere.
- C.** Lo scheletro fibroso rallenta la diffusione diretta della conduzione elettrica attraverso i miociti, così come tra atrio e ventricoli.
- D.** La contrazione coordinata delle camere dipende dalla conduzione del segnale da parte del sistema di Purkinje e non dalla conduzione tra miociti. Questa sequenza consiste in una contrazione coordinata dell'atrio, seguita da un ritardo al passaggio del segnale attraverso il nodo AV, il quale è a sua volta seguito da una contrazione coordinata dei ventricoli.
- E.** Potenziale d'azione
 1. Il potenziale di membrana è la differenza in termini di voltaggio tra l'interno e l'esterno della cellula.
 2. In una cellula, questo potenziale di membrana è conseguenza della concentrazione degli ioni e delle proteine al suo interno e al suo esterno.
 3. Vi è una predominanza di potassio (K^+) e proteine cariche negativamente (anioni, A^-) all'interno della cellula e di sodio (Na^+) e cloro (Cl^-) al suo esterno (Fig. 1.1).
 4. A riposo, gli ioni potassio possono attraversare la membrana agevolmente, mentre gli ioni sodio e cloro presentano maggiore difficoltà.
 5. I canali ionici regolano la capacità di Na , K e calcio (Ca^{2+}) di attraversare la membrana. Essi si aprono o chiudono in risposta a stimoli, più frequentemente chimici.
 6. Le differenze in concentrazione e caratteristiche dei canali ionici di membrana sono cellulo-specifiche.
 7. A riposo, all'interno delle cellule predominano gli ioni negativi, determinando un voltaggio transmembrana negativo. La tensione a riposo viene definita potenziale di membrana a riposo.

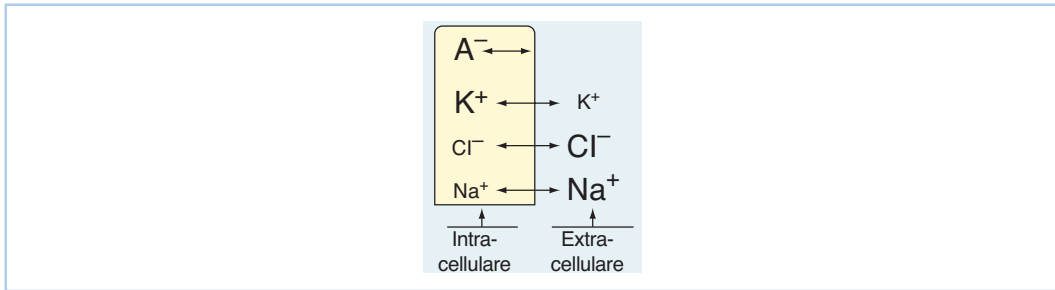


FIGURA 1.1 Contenuto ionico prevalente all'interno e all'esterno della cellula. A^- rappresenta le proteine cariche negativamente all'interno della cellula. In condizioni normali a riposo, i potenziali di membrana sono negativi, nel senso che il voltaggio all'interno della cellula è più negativo che al suo esterno.

8. La stimolazione di una cellula comporta un'alterazione del potenziale di membrana caratteristico per quel tipo di cellula, grazie ad una predefinita sequenza di apertura e chiusura di canali ionici. Il grafico di questa sequenza viene definito potenziale d'azione.

F. Accoppiamento eccitazione-contrazione nel cuore

1. Le complessità dell'apertura del canale ionico, dovuto ad un potenziale d'azione delle cellule di Purkinje, vanno oltre lo scopo di questo capitolo. Tuttavia, queste complessità sono importanti per gli anestesisti poiché prescrivono e somministrano farmaci che influenzano direttamente le loro caratteristiche.
2. L'accoppiamento eccitazione-contrazione inizia quando un potenziale d'azione delle cellule di Purkinje innesca l'apertura dei canali ionici Ca^{2+} con conseguente diffusione (flusso) degli ioni Ca^{2+} attraverso il sarcolemma, principalmente all'interno del sistema a tubuli-T (Fig. 1.2).
3. Il flusso di Ca^{2+} attraverso il sarcolemma è solo circa l'1% del Ca^{2+} necessario per la contrazione. Tuttavia, questo Ca^{2+} funge da trigger per l'apertura del canale ionico Ca^{2+} del reticolo sarcoplasmatico (SR) provoca un rilascio graduale di Ca^{2+} , determinando la concentrazione necessaria per lo sviluppo della tensione. Con rilascio graduale ci si riferisce al fatto che il rilascio interno di Ca^{2+} dal SR dipende dalla concentrazione citoplasmatica iniziale dello stesso, risultante dall'afflusso di Ca^{2+} dall'esterno. Questa risposta graduale è molto diversa dalla risposta "tutto o nulla" del muscolo scheletrico.
4. Tre proteine molto importanti all'interno dell'SR sono responsabili del controllo del flusso di calcio: il canale di rilascio di Ca^{2+} , la calcio ATPasi del reticolo sarco-endoplasmatico (SERCA-2) e la proteina regolatrice di SERCA-2 (fosfolambano).
5. Dal rilasciamento alla contrazione, la concentrazione di Ca^{2+} citosolica varia di circa 100 volte.

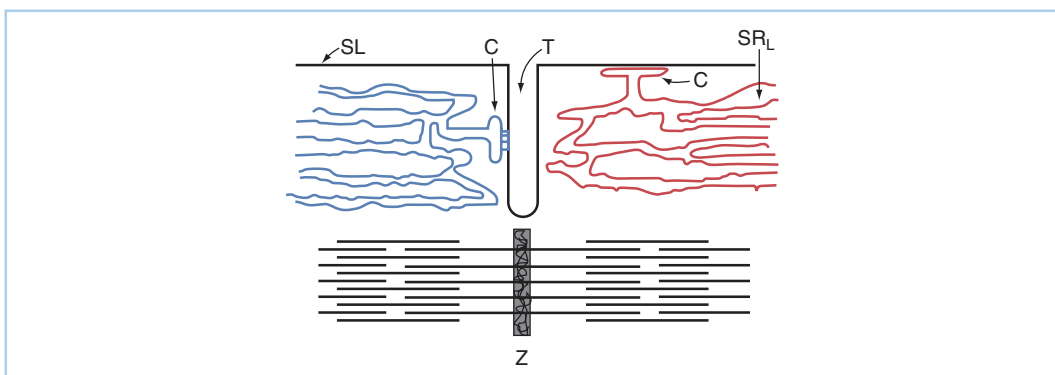


FIGURA 1.2 Relazione del reticolo sarcoplasmatico cardiaco con membrana superficiale e miofibrille. L'SR_L e la C ricoprono i filamenti; sono mostrati separatamente a scopo illustrativo. SL, sarcolemma; C, cisterna; T, tubuli trasversi; SR_L, reticolo endoplasmatico longitudinale; Z, Z disco.

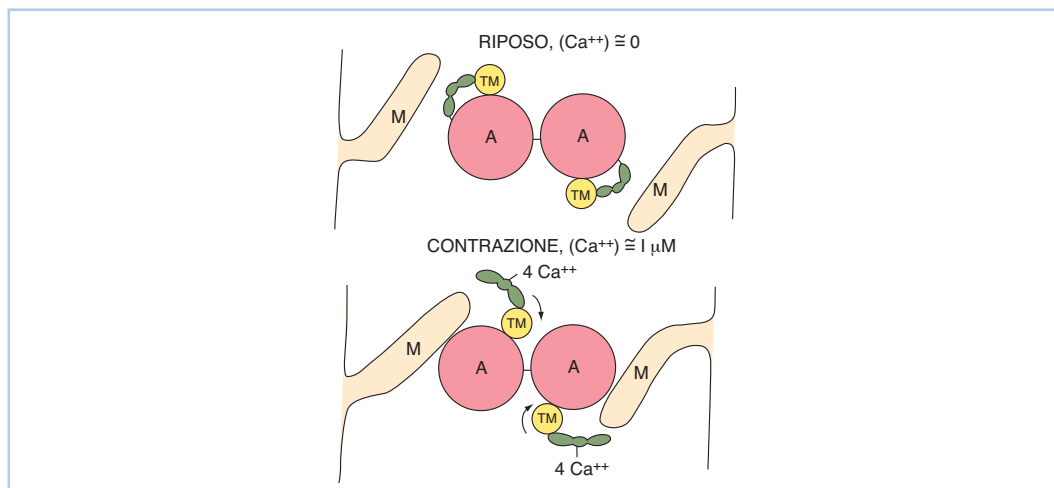


FIGURA 1.3 Rappresentazione schematica della dipendenza di actina-miosina dal legame Ca^{2+} – troponina perché avvenga lo sviluppo della tensione. A, actina; M, miosina; TM, tropomiosina; Ca^{++} , calcio ionizzato. (Da Honig C. *Modern Cardiovascular Physiology*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company; 1981).

6. La concentrazione di Ca^{2+} mioplasmatica (intracellulare) dipende principalmente dalla concentrazione di Ca^{2+} esterna, dal tono simpatico (conduttanza del canale ionico del Ca^{2+} del sarcolemma) e dalla quantità di Ca^{2+} immagazzinata nel SR.
7. Ogni aumento della contrattilità, tramite qualsiasi farmaco, deriva da un aumento della concentrazione mioplasmatica di Ca^{2+} . Durante la sistole, il Ca^{2+} si lega alla troponina e ciò si traduce in un cambiamento conformazionale della tropomiosina. Questo cambiamento permette all'actina e alla miosina di interagire, con conseguente accorciamento del sarcomero (Fig. 1.3) e consumo di ossigeno (vedi più avanti).

PERLA CLINICA

Il flusso di calcio intracellulare è fondamentale per l'inizio della contrazione del sarcomero miocardico, e molti farmaci anestetici compromettono questo flusso.

8. Il Ca^{2+} mioplasmatico, e quindi la contrattilità, è influenzato da tutti gli agenti inalatori e da alcuni anestetici per via endovenosa.
9. L'acidosi intracellulare rappresenta una ragione fisiologica comune per la diminuzione dell'affinità Ca^{2+} – troponina. Rispetto al pH extracellulare, il pH intracellulare è notevolmente tamponato ad opera delle proteine intracellulari. Il pH intracellulare è di norma inferiore al pH extracellulare. Quando si verifica un cambiamento del pH intracellulare o extracellulare, si verifica un riequilibrio transmembrana. A causa della maggiore capacità tampone intracellulare, la variazione del pH intracellulare è ritardata rispetto alle variazioni di pH extracellulare.
10. Infine, affinché la contrazione cessi, il Ca^{2+} deve essere liberato dalla troponina e rimosso dal mioplasma. Il Ca^{2+} viene pompato attivamente nel SR, così come attraverso il sarcolemma. Normalmente, circa il 99% del calcio viene trasportato nuovamente nel SR ad un prezzo pari a circa il 20% del consumo totale di ossigeno miocitario.

IV. Miocita cardiaco

A. Sarcomero

1. L'unità fondamentale dello sviluppo della tensione è il sarcomero, che è composto da miosina, actina, troponina e tropomiosina (Fig. 1.3).
2. Le molecole di actina si collegano per formare una catena, e due catene si intrecciano a formare un'elica. All'interno di ogni solco di questa elica, la tropomiosina si trova intermittenemente legata alla troponina per tutta la sua lunghezza. Questo complesso è noto come

filamento sottile. La lunghezza del filamento sottile è approssimativamente di 2 μm . In assenza di calcio, i siti di actina del filamento sottile non sono disponibili per il legame con la miosina.

3. Circa a metà del filamento sottile, il disco Z fissa i filamenti sottili in posizione, in uno schema regolare, illustrato di seguito. Il disco Z è un robusto reticolo di filamenti che forma una banda per l'ancoraggio dei filamenti sottili interdigitati.
4. Le molecole di miosina si aggregano spontaneamente, formando così i filamenti spessi, lunghi approssimativamente 1,6 μm . Questi filamenti spessi sono tenuti in posizione dai filamenti M e sono interdigitati tra i filamenti sottili. Al centro di ogni filamento spesso c'è una zona priva di "teste" di miosina. Ogni testa di miosina contiene un sito di legame per actina e ATPasi.
5. Insieme, troponina, tropomiosina e la concentrazione intramitocitaria di Ca^{2+} regolano la percentuale di possibili interazioni tra actina e miosina, che partecipa alla forza di accorciamento del sarcomero.
6. Finché il Ca^{2+} è legato alla troponina, l'actina e la miosina rimangono adiacenti l'una all'altra. Durante l'esposizione alla miosina dell'actina libera, queste si legano insieme per accorciare il sarcomero. Dopo questo legame, il disaccoppiamento si verifica grazie all'ATPasi legata alla miosina. Questa fase, energia-dipendente e richiedente consumo di ossigeno, si verifica più volte all'interno di ogni sarcomero durante un ciclo cardiaco. Finché l'actina e la miosina continuano a legarsi e a separarsi, il complesso actina-miosina continua ad accorciare il sarcomero e la camera ventricolare si contrae in sistole.
7. A seconda del precarico ("stiramento" preesistente alla contrazione), la lunghezza del sarcomero, o la distanza tra i dischi Z, varia fisiologicamente da 1,8 a 2,2 μm .
8. La concentrazione intracellulare di calcio stabilisce quanti siti di actina-miosina interagiscono in ogni istante. La lunghezza del sarcomero (distanza di separazione tra dischi Z) stabilisce il numero massimo di teste di actina e miosina, che potenzialmente possono interagire in qualsiasi istante. L'aumento del numero di teste che interagiscono si traduce in un aumento della contrattilità (vedi sotto).

V. Organizzazione dei miociti

- A. Un miocita cardiaco è lungo approssimativamente 12 μm . Quindi, ogni miocita ha solo circa 6 sarcomeri in serie da un capo all'altro. Ogni capillare cardiaco è lungo circa 1 mm, quindi serve circa 80 miociti cardiaci lungo la sua lunghezza.
- B. Come accennato nella sezione embriologia, le fibre di collagene collegano tra loro i miociti cardiaci. In ogni strato, i miociti sono posti approssimativamente in parallelo tra loro. Questi collegamenti di fibra collagene connettono i miociti adiacenti e paralleli a formare uno scheletro. Accoppiato alla stimolazione coordinata dei miociti da parte del sistema Purkinje, questo scheletro permette di sommare l'accorciamento simultaneo di ciascun miocita in un accorciamento concertato del ventricolo.
- C. Questa struttura di collagene limita anche l'eccessivo allungamento del miocita cardiaco, riducendo così al minimo il rischio di rottura cellulare e l'esposizione di actina e miosina attraverso uno stiramento eccessivo [Rif. 1, p. 9].
- D. Per aggiungere complessità, l'allineamento longitudinale dei miociti cardiaci differisce in sovrapposizione degli strati dall'epicardio all'endocardio. Pertanto, l'accorciamento di ogni strato comporta una distorsione tra i diversi strati.
- E. Dato che l'afflusso di sangue proviene dalla superficie del cuore, questa distorsione si traduce in una parziale occlusione delle arterie penetranti, che forniscono sangue agli strati interni del miocardio.
- F. Di conseguenza, l'endocardio è più vulnerabile all'ischemia rispetto all'epicardio. L'afflusso di sangue all'endocardio avviene principalmente durante la sistole, mentre quello all'epicardio avviene durante l'intero ciclo cardiaco.

PERLA CLINICA

La contrazione sistolica compromette il flusso di sangue arterioso coronarico, che penetra dall'epicardio all'endocardio, il che potenzialmente mette l'endocardio a rischio di ischemia.

VI. Relazione lunghezza-tensione

- A. Considerate questo esperimento. Immaginate un miocita cardiaco, singolo, lungo 12 μm con 6 sarcomeri in serie. Tutte le distanze tra i dischi Z (lunghezze dei sarcomeri) sono uguali per ciascuno dei 6 sarcomeri (12 μm = 6 $\times$ 2 μm). Al variare della lunghezza del miocita cardiaco, varia

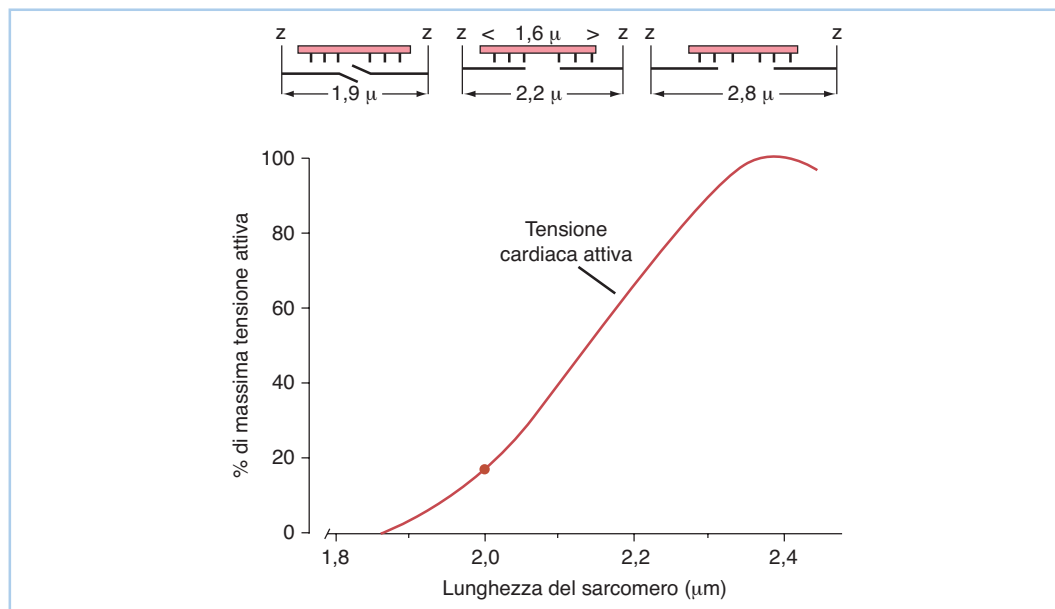


FIGURA 1.4 In alto, i tre schemi rappresentano l'actina (filamenti spessi che penetrano nel disco Z) e la miosina (filamenti sottili che formano un fascio tra dischi Z) a tre lunghezze di sarcomeri 1,9, 2,2 e 2,8 μ m. Il grafico in basso rappresenta la percentuale di sviluppo della tensione massima rispetto alla lunghezza del sarcomero per i fasci di muscolo cardiaco. Si noti che lo scheletro fibroso cardiaco inibisce lo stiramento del sarcomero all'avvicinarsi di una lunghezza sarcomerica di 2,8 μ m. (Modificata da Honig C. *Modern Cardiovascular Physiology*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company; 1981).

proporzionalmente la lunghezza di ogni sarcomero. Questo singolo miocita è sospeso in modo che un estensimetro misuri la tensione che questo genera a riposo e durante la contrazione.

1. Nel modello teorico il miocita è disteso tra due punti fissi.
2. Si misura la tensione determinata dalla forza di stiramento del muscolo a riposo e generata dal muscolo durante la contrazione.
3. Il miocita a riposo viene disteso in un range compreso tra 10,8 e 16,2 μ m. Di conseguenza, la lunghezza del sarcomero varia tra 1,8 e 2,7 μ m, quando il miocita si contrae.
4. Ad ogni lunghezza di sarcomero, nella cellula si realizzano due specifiche concentrazioni di Ca^{2+} citoplasmatico: una concentrazione zero (a riposo) e una concentrazione nota (durante contrazione).
5. La tensione del miocita è misurata ad entrambe le concentrazioni di Ca^{2+} .
6. Graficando la tensione a riposo in funzione della lunghezza, si ottiene una curva lunghezza-tensione (passiva) a riposo.
7. Registrando la tensione di picco come funzione della lunghezza del miocita, possiamo disegnare una curva tensione-lunghezza per una determinata concentrazione di Ca^{2+} , come mostrato in Figura 1.4.

B. Compliance

1. Nel nostro modello ideale di miocita, nell'allungamento del sarcomero tra 1,8 e 2,7 μ m è risultata una quantità misurata di tensione. Tracciando questa tensione risultante dall'allungamento passivo dei sarcomeri, si nota che la tensione passiva necessaria per allungare i sarcomeri è pochissima fino a che non inizia a giocare un ruolo la compliance della membrana cellulare.
2. Quando, nel muscolo cardiaco intatto, i sarcomeri si allungano oltre i 2,2 μ m, lo scheletro fibroso limita l'ulteriore allungamento. La resistenza dello scheletro fibroso all'allungamento determina un rapido cambiamento di tensione in presenza di minime variazioni di lunghezza (ridottissima compliance).
3. La pendenza della linea di questa relazione a riposo tra lunghezza e tensione è l'equivalente della compliance ventricolare, come sarà discusso in seguito.

C. Contrattilità

1. Per una data concentrazione di Ca^{2+} , una frazione di molecole di troponina legherà le molecole di Ca^{2+} .
2. Questo legame di Ca^{2+} a ciascuna troponina comporta un cambiamento conformazionale della corrispondente tropomiosina la quale, regolandone l'esposizione, consentente l'interazione di coppie opposte di teste di actina e miosina.
3. Grazie a questo cambiamento conformazionale, per ogni data concentrazione di Ca^{2+} , si determina una percentuale di contrapposizione delle teste di actina e miosina.
4. Se si ripete l'esperimento teorico di cui sopra con una diversa concentrazione nota di Ca^{2+} , si traccia una nuova curva tensione-lunghezza (attiva).
5. Per una gamma di concentrazioni di Ca^{2+} nei miociti cardiaci, si ottiene una famiglia di curve lunghezza-tensione.
6. Per una data lunghezza, solo attraverso un cambiamento della concentrazione mioplasmatica di Ca^{2+} , si può ottenere una variazione di tensione.
7. Considerando la famiglia delle curve nel contesto della contrattilità ventricolare, la contrattilità maggiore si ottiene quando, per una data lunghezza, la tensione sviluppata è maggiore. In vivo, la determinazione della contrattilità del ventricolo è resa complessa dall'influenza di precarico e postcarico in qualsiasi misurazione.

D. Concentrazione di Ca^{2+} intracellulare

1. Il range delle concentrazioni di Ca^{2+} citoplasmatico durante la contrazione varia in base al flusso di Ca^{2+} attraverso il sarcolemma all'inizio della contrazione ed in base al Ca^{2+} rilasciato dal SR.
2. Il flusso di Ca^{2+} attraverso il sarcolemma è circa l'1% del Ca^{2+} presente durante la contrazione. Tuttavia, piccoli cambiamenti in questo flusso transmembrana alterano enormemente la quantità di Ca^{2+} rilasciata dall'SR.
3. La risposta del SR è progressiva. Quanto più Ca^{2+} attraversa il sarcolemma, tanto più Ca^{2+} viene rilasciato dal SR.
4. Esempi di fattori, che incrementano il flusso di Ca^{2+} attraverso il sarcolemma, includono l'aumento dei livelli di epinefrina e l'aumento delle concentrazioni esterne di Ca^{2+} (ad es., un bolo di CaCl_2).
5. L'incremento acuto di riserve di Ca^{2+} nel SR deriva da un aumentato flusso di Ca^{2+} attraverso il sarcolemma e da un'aumentata frequenza cardiaca (HR) – Effetto scala.

E. Consumo di ossigeno

1. Come sopra descritto, ogni interazione di actina e miosina risulta in un accorciamento submicronico del sarcomero.
2. Un accorciamento fisiologico (15%) richiede multipli accorciamenti submicronici.
3. Affinché il sarcomero si accorci del 15%, si verificano molte interazioni tra actina e miosina.
4. Ogni interazione submicronica richiede ATP per il rilascio delle teste di actina e miosina. È il rilascio dell'interazione actina-miosina che richiede energia e consuma ossigeno.
5. Ricordate che più numerosi sono i cicli di actina-miosina in un'unità di tempo, maggiore è il consumo di ossigeno!
6. I tre principali fattori determinanti il consumo miocardico di ossigeno sono:
 - a. HR: più battiti a parità di interazioni actina-miosina
 - b. Contrattilità: più interazioni per battito
 - c. Tensione di parete: maggiore interazione per una determinata variazione di lunghezza del sarcomero

6

PERLA CLINICA

I principali fattori determinanti il consumo di ossigeno del miocardio sono HR, contrattilità e tensione di parete.

VII. Camere cardiache e lavoro esterno**A. Parete della camera cardiaca**

1. Per formare la camera ventricolare, i singoli miociti sono uniti insieme da collagene e filamenti di fibrina. Questa unione dei miociti, che segue un orientamento generale ma non termino-terminale, si traduce in uno strato muscolare con i miociti orientati lungo un asse simile.
2. Diversi di questi strati formano la parete ventricolare. Questi strati si inseriscono sull'anello valvolare.

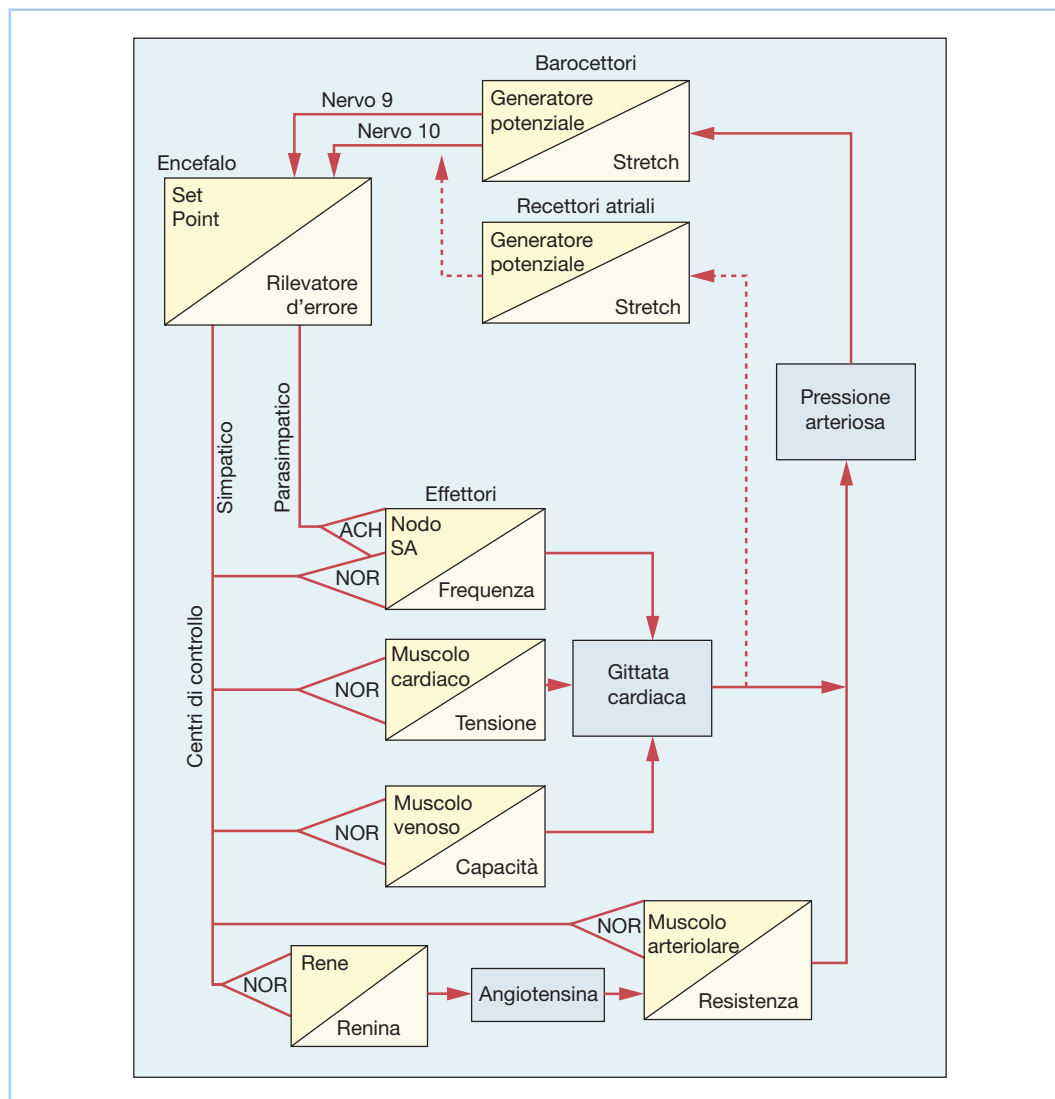


FIGURA 1.8 Questa rappresentazione semplificata omette gli input all'encefalo provenienti dai sensori attraverso l'albero vascolare e le camere ventricolari. Come discusso nel testo, molti input non saranno rappresentati in questa visione semplificata. Gli input all'encefalo comprendono segnali dai sensori (recettori) che monitorano volume ematico, CO, SVR, HR. L'input agli effettori avviene mediante i sistemi simpatico e parasimpatico, attraverso i trasmettitori neurali indicati. NOR, noradrenalina; ACH, acetilcolina; SA, senoatriale. (Modificata da Honig C. *Modern Cardiovascular Physiology*. Boston/ Toronto: Little, Brown and Company; 1981).

- B.** Le **fibre A**, osservate in entrambi gli atri, generano impulsi durante la contrazione atriale, indicando che esse **rilevano** la HR (Fig. 1.9).
- C.** Le fibre B si trovano solo nell'atrio destro e gli impulsi si verificano durante la sistole, quando l'atrio si sta riempiendo. La frequenza minima si verifica quando il riempimento dell'atrio inizia, alla fine della sistole. La frequenza massima degli impulsi nella fibra B si verifica appena prima dell'apertura della valvola AV e questa frequenza è linearmente proporzionale al volume atriale destro. **Le fibre B rilevano il riempimento del volume atriale.** Se combinato con le informazioni della fibra A, può essere derivata potenzialmente la CO.

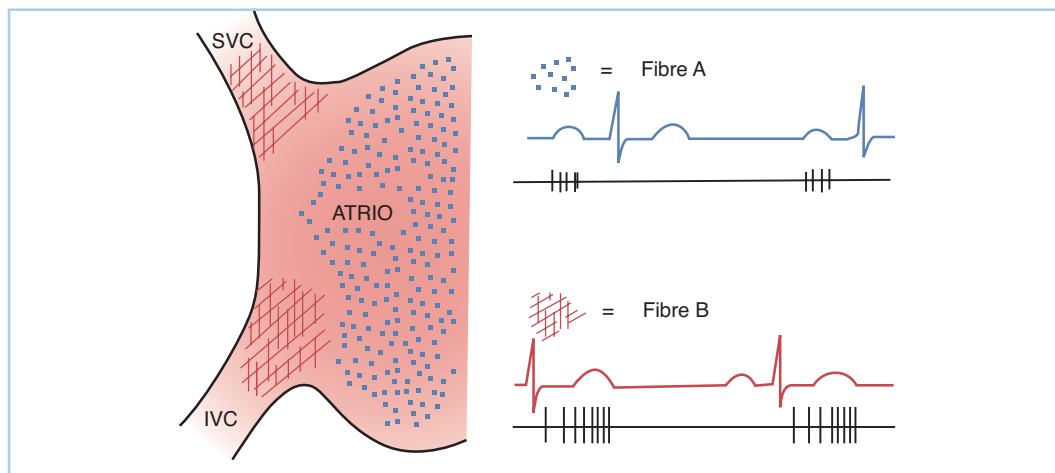


FIGURA 1.9 Le fibre A (recettori di stiramento) si trovano nel corpo dell'atrio, scaricano durante la contrazione atriale e rilevano la frequenza di contrazione atriale o HR. Le fibre B (recettori di stiramento) si trovano all'intersezione della vena cava inferiore (IVC) e della vena cava superiore (SVC). La trasmissione dei loro segnali nervosi avviene durante la sistole ventricolare, quando l'atrio si sta riempiendo. Quindi, rilevano il volume atriale. (Da Honig C. *Modern Cardiovascular Physiology*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company; 1981).

- D.** La frequenza di scarica del recettore B (recettore di volume) ha effetti surrenalici, ipofisari e renali. Questi effetti formano un altro sistema di controllo a circuito di feedback negativo, che regola il volume nel lungo termine attraverso l'asse surrenalico-ipofisario-renale.
- E.** In aggiunta a questi segnali da parte delle fibre B, alcuni risultati, da esperimenti animali volti a studiare questi sistemi, indicano che vi sono altri recettori di volume in tutto il sistema cardiovascolare. Non sorprendentemente, le grandi vene sistemiche e le vene polmonari, così come i ventricoli destro e sinistro, producono tutti un effetto di tipo volume-dipendente sul sistema cardiovascolare. Gli effetti osservati su CO, SVR e BP indicano chiaramente che esiste un sistema di controllo, che integra questi recettori aggiuntivi per mantenere l'omeostasi.

XII. Barocettori arteriosi

- A.** I barocettori nel seno carotideo sono i primi sensori di BP descritti. Barocettori arteriosi aggiuntivi sono stati scoperti negli alberi arteriosi polmonari e sistemici, incluso un sito nell'aorta prossimale.
- B.** "Il barocettore del seno carotideo monitora la BP" è una risposta rapida alla comune domanda su dove viene rilevata la BP. Tuttavia, i dettagli di ciò che viene rilevato in questa sede sono meno noti [Rif. 1, p. 246].
- C.** La Figura 1.10 mostra segnali provenienti da una singola fibra neurale emittente dal barocettore. Viene tracciato un cambiamento graduale nella BP media da 50 a 330 mm Hg insieme al segnale neurale della fibra del seno carotideo. C'è un cambiamento nella frequenza neurale, che riflette la variazione in BP e quindi un livellamento verso una nuova frequenza di scarica allo stato stazionario, che indica un segnale correlato con la BP media.
- D.** Nella Figura 1.11 può essere osservato il singolo segnale di una fibra neurale da un nervo del seno carotideo per una "forma d'onda di BP" pulsatile.
- E.** Diverse frequenze di scarica neurale sono presenti durante la risalita della BP (verosimilmente correlata alla contrattilità), l'incisura dicrota (verosimilmente correlata alle SVR della circolazione periferica) e in discesa dopo l'incisura (verosimilmente correlata alle SVR). Quindi, il profilo oscillatorio della forma d'onda di BP produce segnali, che possono contenere più informazioni della semplice BP.
- F.** Il barocettore aortico si trova vicino o all'interno dell'arco aortico. Di rado, i cardioanestesisti possono accorgersi improvvisamente della sua presenza. Quando viene stirato a causa del posizionamento di una clamp aortica, il segnale inviato dal barocettore aortico determina un acuto e

TABELLA 2.1 Trattamento acuto di ipertensione polmonare e dell'insufficienza ventricolare destra

■ Ipertensione polmonare	
Iperventilazione	Mantenere la $Paco_2$ a 25-28 mmHg
Ossigeno	Previene la vasocostrizione ipossica
NO	Inalazione 0,05-80 ppm
Nitroprussiato	0,1-4 μ g/kg/min
Nitroglicerina	0,1-7 μ g/kg/min
Alprostadi	0,05-0,4 μ g/kg/min
Epoprostenolo	9 ng/kg/min ^a
Tolazolina	Bolo di 0,5-2 mg/kg, poi 0,5-10 mg/kg/ora
Fentolamina	1-20 μ g/kg/min
Isoproterenolo	0,02-20 μ g/kg/min
Diltiazem	Efficace per via orale; nessun dato sull'impiego IV
■ Insufficienza ventricolare destra	
<i>Usare le terapie sopra elencate per ridurre la pressione in PA; in aggiunta, possono essere utilizzati:</i>	
Dobutamina	2-20 μ g/kg/min
Dopamina	≤ 5 μ g/kg/min
Epinefrina ^b	0,05-0,2 μ g/kg/min
Inamrinone	5-20 μ g/kg/min (mantenimento)
Milrinone	0,5-0,75 μ g/kg/min (mantenimento)
Norepinefrina ^b	0,05-0,2 μ g/kg/min (mantiene la pressione di perfusione coronarica)
Device di assistenza ventricolare destra	Mette a riposo, scaricandolo, il cuore destro
Contropulsatore aortico	Scarica il cuore sinistro, migliora la perfusione coronarica di cuore sinistro e destro

^aUsato principalmente per la gestione cronica dell'ipertensione polmonare primaria.

^bPuò essere utilizzata per via atriale sinistra al fine di ridurne gli effetti sulla circolazione polmonare.

ne dell'effetto. La selegilina a dosi di 10 mg o meno al giorno dovrebbe presentare meno interazioni farmacologiche avverse rispetto ad altri inibitori delle MAO.

- (b) Il rischio maggiore di induzione di uno stato iperadrenergico si verifica con farmaci simpaticomimetici indiretti (come l'efedrina), poiché tali agenti rilasciano le riserve intraneuronali di NE, che sono state aumentate dall'inibitore delle MAO. Poiché la dopamina rilascia NE, deve essere iniziata con cautela nel paziente con inibizione delle MAO.
- (c) In questi pazienti, i farmaci preferiti sono quelli con attività puramente diretta: epinefrina, NE, isoproterenolo, fenilefrina, vasopressina e dobutamina. Tutti i farmaci vasopressori devono essere usati con cautela, a bassi dosaggi, sotto monitoraggio della BP e osservazione dell'elettrocardiogramma (ECG) per le aritmie.

B. Farmacologia e agonisti della vasopressina [30–34]

1. Azioni

- a. La vasopressina è un ormone antidiuretico endogeno, che, ad alte concentrazioni, produce una vasocostrizione periferica diretta attraverso l'attivazione dei recettori V1 della muscolatura liscia. La vasopressina non ha azione sui recettori β -adrenergici, quindi può produrre meno tachicardia dell'epinefrina, quando usata per la rianimazione dopo arresto cardiaco. La vasopressina è stata somministrata per via intra-arteriosa in modo selettivo per controllare il sanguinamento gastrointestinale.
- b. La vasopressina produce una relativamente maggiore vasocostrizione cutanea, dei muscoli scheletrici, dell'intestino e del tessuto adiposo, rispetto a quella nei circoli coronari o renali. La vasopressina provoca dilatazione cerebrovascolare.

2. Vantaggi

- a. La vasopressina è un agente molto potente, che agisce indipendentemente dai recettori adrenergici.

PUNTI CHIAVE

1. Tutti gli anestesisti, che si prendono cura di pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare (CPB) devono avere una profonda familiarità con i dettagli e la funzione della macchina cuore-polmone (H-L) (denominata anche circuito extracorporeo [ECC]) ed essere coinvolti nella definizione dei protocolli e nella conduzione del CPB durante cardiocirurgia.
2. L'obiettivo del CPB è quello di garantire adeguati scambi di gas, trasporto di ossigeno e flusso ematico sistemico con una pressione di perfusione adeguata, riducendo al minimo gli effetti dannosi del bypass.
3. Le pompe roller possono causare più danni agli elementi del sangue rispetto alle pompe centrifughe e possono provocare una embolia gassosa massiva, se il serbatoio venoso si svuota.
4. Sebbene le pompe centrifughe comportino un rischio minore di embolia aerea massiva, possono pompare quantità potenzialmente minime di bolle più piccole. Quando una pompa centrifuga è collegata al sistema arterioso del paziente, ma non ruota, il sangue fluirà all'indietro attraverso la pompa e fuori dal paziente, a meno che la linea arteriosa sistemica del CPB non sia bloccata o non sia posizionata una valvola unidirezionale nella linea arteriosa.
5. Gli ossigenatori a membrana (MO) funzionano in modo simile ai polmoni naturali, interponendo una membrana tra il gas di ventilazione e il sangue in transito, eliminando così il contatto diretto tra sangue e gas.
6. Un'importante limitazione dei MO di polimetilpentene (PMP) è che non sembrano consentire il trasferimento di anestetici volatili e, pertanto, durante il CPB, devono essere impiegati anestetici per via endovenosa.
7. Durante il bypass, è necessario evitare un riscaldamento eccessivo e rapido del sangue attraverso lo scambiatore di calore del bypass, per evitare (1) che il gas fuoriesca dalla soluzione con rischio di embolia e (2) il riscaldamento eccessivo dell'encefalo con potenziale danno neurologico.
8. L'aspirazione cardiotoracica deve essere ridotta al minimo o è necessario l'utilizzo di tecniche di recupero cellulare per processare il sangue aspirato, poiché questo contiene microaggregati ed è ritenuto essere una delle principali fonti di emolisi e microemboli durante CPB.
9. Un adeguato vent del ventricolo sinistro (LV) richiede un monitoraggio costante ed è possibile realizzarlo secondo diversi metodi.
10. Gli eventi avversi durante CPB non sono rari. Il contenimento del rischio richiede l'attenzione degli anestesisti, oltre che dei perfusionisti e dei chirurghi.
11. Il CPB introduce importanti anomalie fisiologiche e contribuisce alla risposta infiammatoria sistemica (SIR) e alla disfunzione d'organo associate alla cardiocirurgia. Tuttavia, il CPB non è l'unica e, neanche necessariamente, la principale causa di questi eventi avversi.

PARTE I. IL CIRCUITO DEL BYPASS CARDIOPOLMONARE**I. Introduzione****1**

- A. Il bypass cardiopolmonare (CPB), introdotto nel 1953 per facilitare la chirurgia a cuore aperto, è considerato uno dei maggiori progressi della medicina. **Tutti gli anestesisti, che si prendono cura di questi pazienti, devono avere una profonda familiarità con i dettagli e il funzionamento della macchina cuore-polmone (H-L) (denominata anche circuito extracorporeo [ECC]) ed essere coinvolti nella definizione dei protocolli e nella conduzione del CPB durante cardiocirurgia.** In questo capitolo vengono descritti i componenti della macchina H-L, i principi fisiologici e le conseguenze fisiopatologiche del CPB e l'importante ruolo che l'anestesista dovrebbe svolgere in una sua conduzione ottimale e sicura. Nel Capitolo 7 viene descritta la gestione medica dei pazienti durante CPB.
- B. La funzione principale del CPB è quella di drenare il sangue dal cuore e dai polmoni e restituirlo al sistema arterioso sistemico, consentendo in tal modo un intervento chirurgico su un cuore non funzionante. Nel far questo, deve sostituire la funzione sia del cuore che dei polmoni. **Il circuito CPB deve garantire scambi di gas, trasporto di ossigeno, flusso ematico sistemico e pressione arteriosa adeguati, riducendo al minimo gli effetti negativi.** Ciò è realizzato attraverso i due componenti principali della macchina H-L: il **polmone artificiale** (dispositivo per lo scambio dei gas ematici o "ossigenatore") e la **pompa arteriosa**. L'ossigenatore rimuove

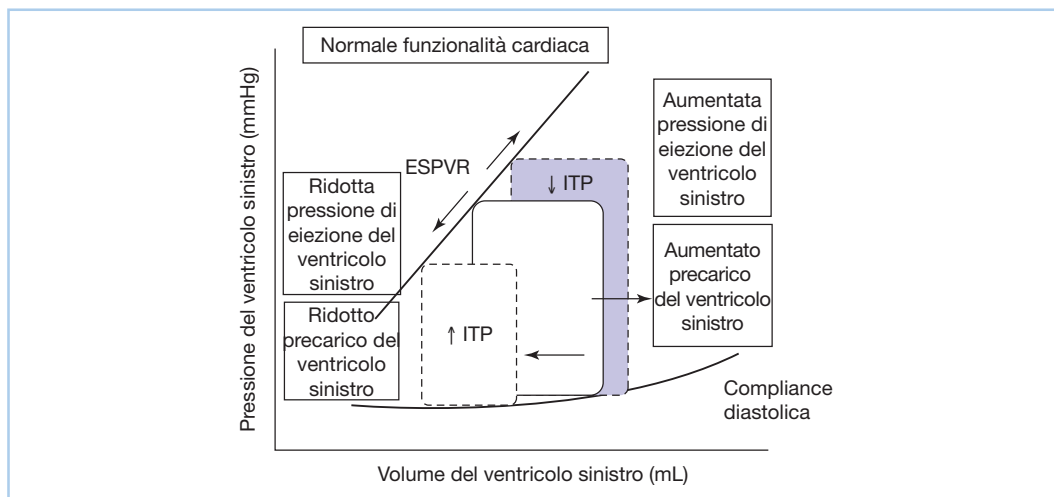


FIGURA 25.2 Effetto dell'aumento e della diminuzione della pressione intratoracica (ITP) sul loop pressione - volume del ciclo cardiaco. La pendenza della relazione pressione-volume telesistolica ventricolare sinistra (LV) (ESPVR) è proporzionale alla contrattilità. La pendenza della relazione pressione-volume diastolica del ventricolo sinistro definisce la compliance diastolica [10].

III. Ventilazione meccanica dopo intervento cardiocirurgico

A. Risposta emodinamica alla ventilazione a pressione positiva (PPV)

Le interazioni cuore-polmoni con PPV sono complesse [9,10]. Nei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra (LV), la PPV aumenta la pressione intratoracica (ITP), che riduce il ritorno venoso, il postcarico, la gittata sistolica (SV) e la gittata cardiaca (CO) (vedi Fig. 25.2). D'altra parte, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, la diminuzione del precarico e del postcarico può effettivamente migliorare le prestazioni del ventricolo sinistro e la CO (vedi Fig. 25.3). La PEEP aumenta la pressione intratoracica e riduce il ritorno venoso.

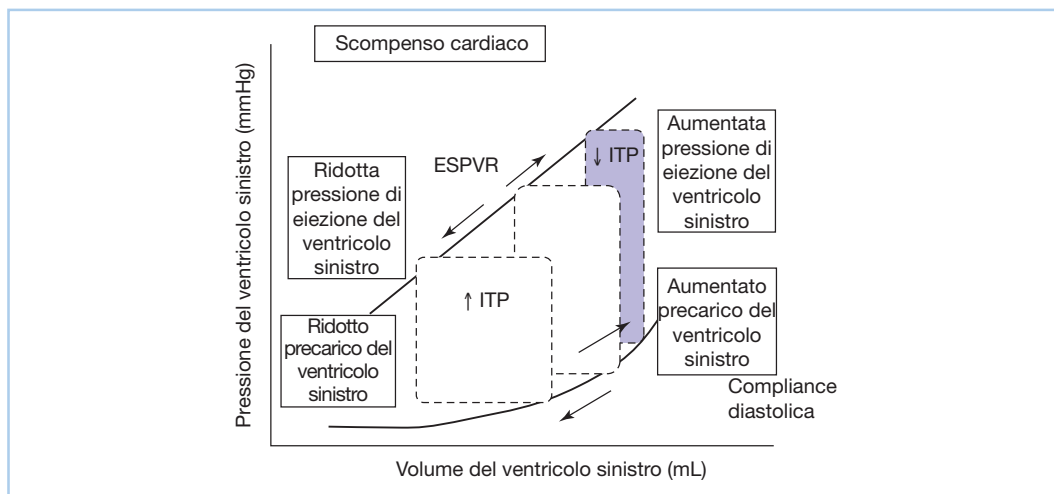


FIGURA 25.3 Effetto dell'aumento e della diminuzione della pressione intratoracica (ITP) sul loop pressione- volume del ciclo cardiaco del ventricolo sinistro (LV) nell'insufficienza cardiaca congestizia, quando la contrattilità del ventricolo sinistro è ridotta e il volume intravascolare è aumentato. La pendenza della relazione pressione-volume telesistolica ventricolare sinistra (LV ESPVR) è proporzionale alla contrattilità. La pendenza della relazione pressione-volume diastolica del ventricolo sinistro definisce la compliance diastolica [10].

PERLA CLINICA

Durante il trasporto e la transizione dalla sala operatoria all'unità di terapia intensiva, considerare sempre le variazioni acute della ventilazione (es. volume corrente, pressione media delle vie aeree, PEEP) come spiegazione di una ipotensione di nuova insorgenza.

B. Alterazioni polmonari dopo sternotomia e toracotomia

La cardiocirurgia richiede una sternotomia mediana o una toracotomia. Entrambi questi approcci compromettono temporaneamente la funzionalità della gabbia toracica, che agisce come una pompa respiratoria. Una settimana dopo l'intervento chirurgico è presente una significativa riduzione di capacità polmonare totale, capacità vitale, volume espiratorio forzato e capacità funzionale residua rispetto ai valori preoperatori [11]. Anche a 6 anni dopo l'intervento, la capacità polmonare totale, la capacità vitale inspiratoria e il volume espiratorio forzato rimangono significativamente al di sotto dei valori preoperatori. Questo suggerisce una marcata tendenza alla formazione di atelettasie postoperatorie e conseguente rischio di ipossiemia per aumento dello shunt fisiologico. Questi cambiamenti nella funzionalità della parete toracica possono aumentare lo shunt fino al 13% (il livello normale è del 5%).

Oltre a questi cambiamenti nella meccanica e nei volumi, si verificano anche anomalie negli scambi gassosi, nella compliance e nel lavoro respiratorio [12]. La causa di queste anomalie è multifattoriale e può includere infiammazione, riperfusione e altri meccanismi.

C. Scelta delle modalità di ventilazione

1. Paziente estubato. Se il paziente è stato **estubato in OR**, l'ossigeno supplementare può essere tutto ciò che è necessario dopo l'intervento. A seguito di un'anestesia generale, i pazienti mostreranno un lieve aumento della PaCO_2 . La toilette polmonare aggressiva e la frequente spirometria incentivante devono essere eseguite per prevenire l'atelettasia e l'ipossiemia, che possono svilupparsi secondariamente alle alterazioni della funzione della parete toracica.

2. Ventilazione non invasiva (NIV). La NIV può essere usata per trattare o prevenire l'insufficienza respiratoria postoperatoria. È stato, infatti, dimostrato che riduce il tasso di reintubazioni e di polmonite associata al ventilatore, migliorando l'outcome [13, 14]. Un protocollo di esempio per l'uso della NIV è mostrato nella Figura 25.4. Le controindicazioni sono mostrate nella Tabella 25.1. Vengono comunemente utilizzati due tipi di NIV:

- a. Pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP),** in cui viene applicata una pressione costante delle vie aeree sia durante l'inspirazione che durante l'espirazione.
- b. Pressione positiva a due livelli delle vie aeree (BiPAP),** in cui la PSV viene applicata durante l'inspirazione e la PEEP durante l'espirazione.

3. Paziente intubato

- a.** Per il paziente che giunge dalla sala operatoria con il **tubo endotracheale in sede**, dovrebbe essere stabilito un piano di gestione individualizzato. La scelta della modalità di ventilazione meccanica si basa sullo sforzo respiratorio intrinseco del paziente. Se un paziente dimostra un'attività inspiratoria, è possibile utilizzare PSV o SIMV.

Se un paziente non mostra capacità di respiro spontaneo, è necessario selezionare AC o SIMV. In AC, viene erogata una frequenza respiratoria impostata (RR) indipendentemente dallo sforzo respiratorio del paziente. In caso di atti respiratori spontanei, il ventilatore riconosce il trigger e fornisce un tidal volume predefinito (o una pressione predefinita, se si tratta di ventilazione pressometrica). In SIMV, viene erogata anche una RR spontanea, ma i respiri spontanei oltre la frequenza impostata non sono completamente supportati (come in AC), ma dipendono dallo sforzo del paziente.

- b.** I pazienti con grave ipossiemia, insufficienza respiratoria o ARDS (lieve, moderata o grave) dovranno essere ventilati in modo da evitare o minimizzare ulteriori "danni polmonari indotti dal ventilatore" [15]. Diverse recenti review hanno trattato la gestione dell'ARDS in terapia intensiva [16-20]. Nelle prime fasi dell'ARDS è necessario il controllo completo dell'ossigenazione e della ventilazione del paziente. Ciò comporta spesso una sedazione profonda con una titolazione aggressiva della PEEP e spesso anche un blocco neuromuscolare.

Le impostazioni iniziali del ventilatore nei pazienti con ARDS dovrebbero prevedere (ardsnet.org):

- (1) Qualsiasi modalità di ventilazione.
- (2) Volume corrente (V_T) 6 mL/kg di peso corporeo previsto (ideale).
- (3) Impostare la RR, così da rendere adeguata la ventilazione minuto, tra 18 e 22 atti/min.
- (4) Regolare V_T e RR per raggiungere un target di pH compreso tra 7,30 e 7,40 e una pressione di plateau <30 cm H_2O .

Protocollo per l'avvio della ventilazione non invasiva postoperatoria

1. Postazione adeguatamente monitorizzata: saturimetria, segni vitali come indicato clinicamente
2. Posizionamento del paziente con schienale sollevato ad almeno 30°
3. Configurare una interfaccia adeguata
4. Controllare la configurazione iniziale del ventilatore prima di connettere il paziente alla maschera
 - Modalità ventilatoria PSV
 - Trigger inspiratorio: da -1 a -2 L/min o da -1 a -2 cm H₂O (il livello più basso senza induzione di autotrigger)
 - Pendenza della pressione erogata: da moderata a massimale
 - Iniziale livello di PSV: 3-5 cm H₂O
 - Trigger espiratorio (configurazione del ciclaggio espiratorio, se disponibile): ciclaggio ad un flusso pari al 40-60% o a tempo, con durata inspiratoria fissa di 1 secondo
 - Livello iniziale di PEEP: 3-5 cm H₂O
 - FiO₂ iniziale: 50-60%
5. Dopo aver brevemente spiegato la tecnica NIV al paziente, applicare il casco; evitare eccessiva tensione delle cinghie (spazio per un dito o due al di sotto); incoraggiare il paziente a mantenere la maschera. Invitare il paziente a respirare attraverso la maschera per qualche secondo prima di connetterlo al ventilatore
6. Connettere l'interfaccia al circuito del ventilatore
7. Iniziare con basse pressioni (come precedentemente impostato) ed incrementare gradualmente la PSV (tipicamente 10-15 cm H₂O) e la PEEP (da 5 a 10 cm H₂O) come tollerato dal paziente senza perdite significative fino ad ottenere un miglioramento della dispnea, la riduzione della frequenza respiratoria, un aumentato volume corrente in espirazione (raggiungere 6-10 mL/Kg) e un buon adattamento paziente-ventilatore. Non superare mai la pressione inspiratoria totale (PSV+PEEP) di 25 cm H₂O
8. Impostare una FiO₂ tale da mantenere una SpO₂ ≥ 95%
9. Controllare le perdite d'aria ed al bisogno aggiustare le cinghie o ridurre i livelli di pressione in caso di leak significativi
10. Aggiungere un umidificatore, se indicato (umidificatore riscaldato o scambiatore di calore e umidità a basso volume interno per evitare l'eccesso di spazio morto)
11. Incoraggiare, rassicurare e controllare, effettuando le modifiche necessarie, frequentemente
12. Controllare i gas ematici (entro 1-2 ore e quando necessario)
13. Durata: periodo iniziale di 60-90 minuti ad intervalli di 2-3 ore (in media 8-12 ore al giorno).



FIGURA 25.4 Protocollo per l'avvio del trattamento postoperatorio di ventilazione non invasiva (NIV). PSV, ventilazione a supporto di pressione; PEEP, pressione positiva di fine espirazione; FiO₂, frazione di ossigeno inspirato; SpO₂, saturazione alla pulsossimetria [13].

4. **Lo svezamento dalla ventilazione meccanica è multifattoriale.** In molti ambienti postoperatori, l'utilizzo di un algoritmo di svezamento consente che questo possa procedere metodicamente e senza interruzioni. La Figura 25.5 mostra un algoritmo per uno svezamento efficiente. Prima di procedere allo svezamento, bisogna verificare i seguenti parametri:
 - a. Normotermia.
 - b. Stabilità emodinamica.

TABELLA 25.1 Controindicazioni alla ventilazione non invasiva a pressione positiva**Assolute**

Arresto cardiaco o respiratorio

Insufficienza d'organo non respiratoria

Encefalopatia severa (es. Glasgow Coma Score <10)

Grave emorragia gastrointestinale alta

Instabilità emodinamica o aritmia cardiaca significativa

Chirurgia, traumi, o deformità facciali

Ostruzione delle vie aeree superiori

Incapacità di collaborazione

Incapacità di eliminare le secrezioni respiratorie

Alto rischio di inalazione

Postoperatorio di chirurgia gastrica o esofagea

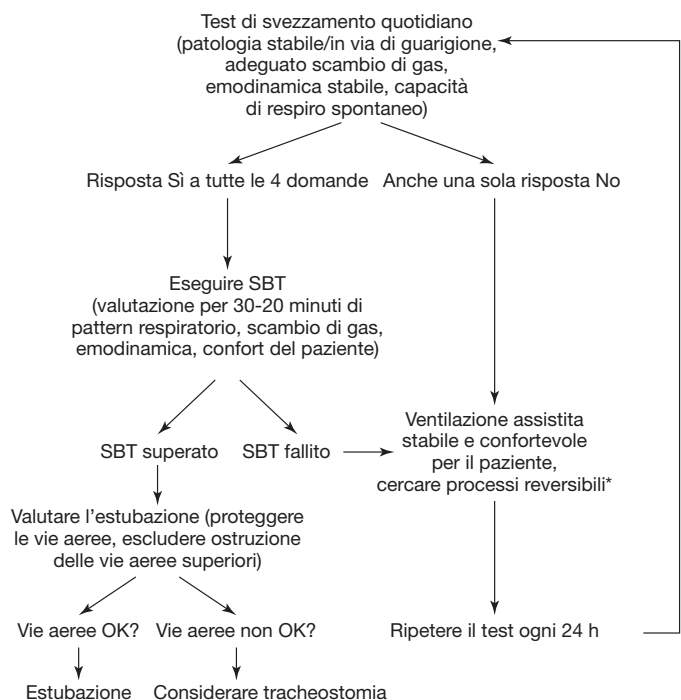
Relative

Livello di coscienza lievemente ridotto

Grave insufficienza respiratoria progressiva

Paziente che non può essere calmato né confortato

Modificata da Jaber SD, Chanques G, Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology*. 2010;112:453–461.



*Considerare tracheostomia e ricovero in lungodegenza se non ci sono progressi

FIGURA 25.5 Diagramma di flusso del protocollo per la sospensione della ventilazione [22]. SBT, trial di respiro spontaneo.