

ACTA ANÆSTHESIOLOGICA ITALICA

fondata nel 1950

*Organo Ufficiale della Società Italiana di Anestesia, Rianimazione, Emergenza e Dolore - SIARED
e
Giornale Scientifico dell'Associazione Anestesiisti Rianimatori Ospedalieri Italiani - AAROI*

DIRETTORE SCIENTIFICO
GIUSEPPE MARRARO

COMITATO DI REDAZIONE

G. VARRASSI - Abruzzo	R. PAGNI - Marche
M. RICCIUTI - Basilicata	R. FLOCCO - Molise
F. AURICCHIO - Bolzano	R. CAIONE - Puglia
A. MUSITANO - Calabria	G. M. PISANU - Sardegna
M. INGROSSO - Campania	C. MARESCA - Sicilia
C. SIBILLA - Emilia Romagna	A. PAOLICCHI - Toscana
L. SILVESTRI - Friuli-Venezia Giulia	C. MERLI - Trento
N. PIROZZI - Lazio	A. MORONI - Umbria
S. PALERMO - Liguria	G. GIRON - Veneto
A. PESENTI - Lombardia	

SEGRETARIO DI REDAZIONE
MARCO LUCHETTI

COLLABORATORI DI REDAZIONE
MASSIMO BERTOLINI - CLAUDIO SPADA

DIRETTORE RESPONSABILE
GIAMPIERO GIRON



CONTENUTI / CONTENTS

EDITORIALE / EDITORIAL

G.A. Marraro	302
--------------------	-----

ARTICOLI ORIGINALI / ORIGINAL ARTICLES

<i>Il Nefopam nella risoluzione del brivido secondario ad anestesi loco-regionali / Nefopam for the prevention of shivering induced by local-regional anesthesia</i> G. Schimmenti, A. Caruso, C. Di Giacinto, C. Bellia, M. R. Re, E. Scarpuzza ..	303
--	-----

<i>Incidence of early and late postoperative nausea and vomiting in patients with preoperative orthostatic dysfunction / Incidenza della nausea e del vomito nel periodo postoperatorio, precoce e tardivo, nelle pazienti con disturbi legati all'ortostatismo</i> H. A. Fattah	313
---	-----

TERAPIA INTENSIVA NEONATALE E PEDIATRICA / NEONATAL AND PEDIATRIC INTENSIVE CARE

<i>Sedazione endovenosa con Propofol in un gruppo di pazienti pediatrici sottoposti a broncoscopia flessibile / Evaluation of Propofol sedation in a group of pediatric patients undergoing flexible bronchoscopy procedure</i> L. Tortorolo, L. Viola, A. Langer, G. Polidori	324
---	-----

CASI CLINICI / CASE REPORTS

<i>Primo caso italiano di stato vegetativo persistente dovuto a sindrome di Marchiafava Bignami: caso clinico e review della letteratura / First italian case of persistent vegetative state due to Marchiafava Bignami disease: case report and literature review</i> S. Soriano, G. Minuto, F. Siclari, G. Noto	331
--	-----

ARGOMENTI ATTUALI / CURRENT TOPICS

<i>L'ossido nitrico per inalazione nel trattamento dell'ARDS: il grande bluff? / Inhaled nitric oxide in the treatment of ARDS: the great bluff?</i> M. Luchetti, M. Bertolini e G. A. Marraro	349
---	-----

NOTE TECNICHE / TECHNICAL NOTES

<i>Ambienti ad uso medico: indicazioni per il numero di unità terminali (prese) di gas medicinali e delle loro portate. Parte II / Rooms for medical use: suggestion for the provision and the flow rate of medical gases terminal units. Part II</i> A. Galassini	359
---	-----

LIBRI RICEVUTI / BOOK REVIEW	375
---	------------

ANNUNCIO EVENTI / UPCOMING MEETINGS	379
--	------------

INDICE DEL VOLUME / INDEX VOLUME 55 - 2004	381
---	------------



Il numero attuale della rivista propone due articoli originali, uno di autori italiani ed uno di autore straniero, che affrontano problemi legati alla pratica anestesiológica quotidiana, proponendo possibili trattamenti. Il lavoro di Schimmenti e coll. prende in esame il brivido, ritenuto da molti più conseguente all'anestesia generale ma che si manifesta anche dopo anestesi loco-regionali, ed il suo possibile trattamento con l'impiego di un nuovo farmaco che risulta particolarmente attivo e privo di effetti collaterali significativi. Il lavoro di Abd-El fattah riguarda l'incidenza nel postoperatorio di nausea e vomito nei pazienti con instabilità ortostatica. Lo studio ipotizza che donne con passata storia di patologia a carico del sistema nervoso autonomo (ipotensione ortostatica) hanno una più elevata incidenza, precoce e tardiva, di nausea e vomito postoperatorio.

Tortorolo e coll. presentano la loro esperienza nell'uso del propofol in terapia intensiva pediatrica durante le manovre broncoscopiche. Il problema dell'uso del propofol e l'esperienza di una terapia intensiva non gestita da anestesisti/rianimatori è stato affrontato anche da altri autori, ma questo lavoro è di particolare interesse in quanto permette di confermare sia la maneggevolezza del farmaco sia la sua mancanza di effetti secondari importanti. Nonostante le precauzioni suggerite dall'azienda produttrice nell'impiego in età pediatrica e in modo particolare in terapia intensiva, il farmaco si è dimostrato utile in tutti i trattamenti di breve durata in cui era necessario raggiungere un profondo livello di anestesia rapidamente (per es. posizionamento della maschera laringea). Resta sempre aperto il rischio, che è necessario avere sempre presente, della comparsa della bradicardia ribelle a terapia nei trattamenti di lunga durata quando il farmaco è impiegato per la sedazione dei bambini in terapia intensiva

Il caso clinico presentato riporta, per la prima volta in Italia, uno stato vegetativo persistente derivante da sindrome Marchiafava Bignami. Le possibilità offerte dalla tecnologia di diagnostica per immagini permettono oggi di diagnosticare in vita questa patologia, un'importante risultato conseguito grazie ai progressi delle tecnologie biomediche.

Nella rubrica "Argomenti di Attualità" si confrontano quattro lavori sull'impiego dell'ossido nitrico nella ARDS e la problematicità nella valutazione dei reali benefici connessi con il suo impiego. Per molte sostanze e terapie, attualmente con controversi riscontri, la validazione della loro efficacia attende conferme da ampi studi clinici controllati prima che possano essere consigliate per l'impiego nella pratica clinica quotidiana.

L'ing. A. Galassini completa, nella II parte del lavoro, le note tecniche sulle prese per i gas medicali. La prima parte, pubblicata nel numero precedente, ha riscosso un lusinghiero successo.

Infine vengono presentati e recensiti tre libri a carattere scientifico che sono giunti alla nostra attenzione.

Il Direttore Scientifico
GIUSEPPE A. MARRARO, MD

Il Nefopam cloridrato nella risoluzione del brivido secondario ad anestesi loco-regionali

Nefopam for the prevention of shivering induced by local-regional anesthesia

GIUSEPPE SCHIMMENTI, ALFONSO CARUSO, CARMELA DI GIACINTO, CALOGERO BELLIA, MARIA ROSARIA RE, EMANUELE SCARPUZZA

*Regione Sicilia - Azienda U.S.L. n. 6 - Palermo - Presidio Ospedale di Area "G.F. Ingrassia"
U.O. di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Terapia del Dolore - Direttore: Dr. E. Scarpuzza*

Riassunto. – *Obiettivi.* L'occasionale riscontro dell'abolizione del brivido rilevato in pazienti ai quali era somministrato Nefopam Cloridrato a scopo analgesico, ha indotto gli Autori a riprendere uno studio precedente, raccogliendo una casistica più ampia, per valutare la reale efficacia del farmaco nell'abolizione del brivido intra- e post-operatorio. *Disegno.* Studio prospettico, aperto, in cieco semplice, non controllato. *Metodi.* Lo studio è stato effettuato su 153 pazienti, sottoposti ad interventi di chirurgia generale, vascolare, ginecologica ed ortopedica nei quali si è manifestato brivido durante o alla fine dell'intervento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia peridurale o subaracnoidea. Sono state rilevate, ad intervalli di 5', la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la temperatura rettale e quella cutanea. Come indice di efficacia del farmaco è stata utilizzata la scomparsa delle oscillazioni irregolari dovute al tremore sul tracciato ECG e l'osservazione clinica dell'andamento del fenomeno sul paziente. Sono stati anche valutati l'efficacia del trattamento, l'andamento della sintomatologia soggettiva ed il rilievo degli eventuali effetti collaterali. *Risultati.* L'efficacia del farmaco si è potuta rilevare ottima in 113 dei pazienti trattati, pari al 73,86% dei casi. Nel 20,26% dei pazienti, si è proceduto ad un'ulteriore somministrazione di Nefopam con scomparsa totale del brivido. Nel 5,88% dei casi non si è avuta alcuna modificazione del fenomeno neanche dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco. *Conclusioni.* Il Nefopam cloridrato è risultato, nella nostra esperienza, dotato di pronta ed efficace azione antibrivido, con scarsa incidenza di effetti collaterali. Esso somma varie proprietà sinergiche nell'azione antibrivido, senza peraltro mostrare sinergismo con i farmaci dell'anestesia.

Parole chiave: anestesia loco-regionale, brivido postoperatorio, nefopam cloridrato.

Indirizzo per la richiesta di estratti

Address for reprints

GIUSEPPE SCHIMMENTI

U.O. Anestesia Rianimazione - P.O. "G.F. Ingrassia"

Corso Calatafimi 1002 - Tel 091 6570724 - Fax 091 7033641 - 90132 - PALERMO

E-Mail bschimm@tin.it

Abstract. – *Objectives.* The occasional observation of shivering suppression in patients who are administered intravenous Nefopam Hydrochloride as an analgesic, led the authors to resume a previous study, collecting a larger population to evaluate the efficacy of the drug in the suppression of shivering during and after surgery. *Design.* Open label, prospective, single-blinded, non-controlled study. *Methods.* The study included 153 patients, undergoing general, vascular, gynecologic or orthopedic surgery, in whom shivering occurred intra- or post-operatively. All of them received either an epidural or a subarachnoidal anesthesia. Arterial pressure, heart rate, rectal and skin temperatures were monitored each 5'. As indicators of drug efficacy we used the disappearance of ECG irregularity due to tremors, and clinical observation of the patients. Possible adverse effects of the drug were also evaluated. *Results.* The efficacy was very good in 113 patients (73,86%). 20,26% of patients were administered a second dose of Nefopam, followed by complete disappearance of shivering. In 5,88% of the cases no changes were observed even after a second dose. *Conclusions.* Nefopam, in our experience, showed to have a fast anti-shivering effect, with low incidence of adverse effects. It has different pharmacological properties, which act synergistically against shivering, showing no synergism with anesthetic drugs.

Key words: regional anesthesia, postoperative shivering, nefopam hydrochloride.

Introduzione

Il brivido costituisce un meccanismo termoregolatore di grande efficacia e può essere di origine centrale o riflessa (1).

Secondo diversi Autori l'insorgenza, l'intensità e l'evoluzione del brivido sono legati ad una differenza tra temperatura centrale (set-point ipotalamico) e temperatura della superficie corporea (2).

Il notevole incremento nel consumo d'ossigeno (VO_2) è la più importante conseguenza metabolica del brivido e può comportare danni più o meno gravi secondo l'intensità e la durata dello stesso, in relazione sia alle condizioni cliniche del paziente sia al tipo d'intervento subito (3,4).

Alcuni studiosi hanno segnalato come siano da ricollegare all'aumento del consumo d' O_2 l'incremento del metabolismo cellulare, dell'indice cardiaco, della frequenza cardiaca (FC), della pressione venosa centrale (PVC), del lavoro cardiaco, del rapporto lattato/piruvato e della differenza artero-venosa d'ossigeno ($Da-vO_2$), nonché la diminuzione di pressione parziale arteriosa

Introduction

Shivering is a highly effective thermoregulatory mechanism and can originate either in the central nervous system or as a reflex (1).

According to various authors the onset, intensity and progression of shivering are connected to the difference between the core body temperature (Hypothalamic set point) and the surface body temperature (2).

The remarkable increase in oxygen consumption (VO_2) is the most important metabolic consequence of shivering and the extent of the damage induced can be greater or smaller depending on its intensity and duration in relation to the clinical condition of the patient and the type of surgery undergone (3,4).

Some investigators have shown that the increase of cellular metabolism, cardiac index, heart rate, central venous pressure, cardiac workload, lactate-to-pyruvate ratio and artero-venous difference of O_2 tension ($Da-vO_2$), as well as the decrease of partial tension of arterial O_2 , arterial saturation of O_2 and venous mixed saturation of O_2 (5-7), are linked to

d'ossigeno (PaO₂), saturazione arteriosa d'ossigeno (SaO₂) e saturazione venosa mista d'ossigeno (SvO₂) (5-7).

Tra i fattori scatenanti l'insorgenza del brivido, vi sono diverse situazioni ambientali e cliniche, quali farmaci anestetici endovenosi ed inalatori, errori nella condotta anestesilogica, depressione del centro termoregolatore, perdita di calore dovuta ai circuiti anestetici, stimoli propriocettivi e nocicettivi, oppure una prevalenza delle zone centrali brivido-stimolanti su quelle brivido-inibenti (1-3). Un ruolo importante gioca anche la vasodilatazione periferica in corso d'anestesia loco-regionale dovuta a vasoplegia da blocco simpatico e conseguente redistribuzione del calore con contemporaneo aumento della temperatura cutanea media.

L'occasionale riscontro dell'abolizione del brivido rilevato in pazienti ai quali, in corso e/o a conclusione d'interventi chirurgici condotti in anestesia generale, peridurale semplice o continua ed in anestesia subaracnoidea, era somministrato per via endovenosa NEFOPAM Cloridrato a scopo analgesico, ci ha indotto a proseguire uno studio, iniziato nel 1986 (11, 12) e ripreso anche da altri Autori (13-16), e a raccogliere una casistica più ampia, per valutare la reale efficacia del farmaco nell'abolizione del brivido intra- e post-operatorio.

Materiali e metodi

Lo studio, condotto per motivi etici in cieco semplice ed aperto, è stato effettuato su 153 pazienti, d'ambo i sessi, d'età compresa fra 59 e 84 anni, di peso corporeo medio 62,5±16,5 Kg, esenti da malattie cardiache, epatiche, renali, metaboliche ed endocrine (ASA I - II)

the increased intake of oxygen during shivering.

Among the factors triggering the onset of shivering are different environmental and clinical situations: intravenous and inhaled anesthetic drugs, errors in the conduction of anesthesia, depression of the central thermo-regulator, heat loss due to anesthetic circuits, proprioceptive and nociceptive stimuli, or a prevalence of the central nervous system area that stimulates shivering (1-3).

Also, an important role is played by the peripheral vasodilation occurring during local and regional anesthesia, due to the vasoplegia caused by sympathetic nervous system failure and the consequent redistribution of heat with a contemporary increase of the average skin temperature.

The occasional observation of the suppression of shivering occurring in patients during or recovering from surgery under either general anaesthetic, simple or continual epidural or subarachnoidal anesthesia induced by the intravenous administration of Nefopam Hydrochloride as an analgesic, has led the authors to resume a study, already initiated in 1986 (11, 12), and recently carried out also by other authors (13-16). A larger population has been studied to better evaluate the efficacy of the drug in the suppression of shivering during and after surgery.

Materials and methods

The investigation was conducted as a single-blinded open study for ethical reasons. 153 patients (age 59-84 years, mean body weight 62.5±16.5 kg) were prospectively included in the study. They

sottoposti ad interventi di chirurgia generale, vascolare, ginecologica ed ortopedica di media gravità e durata (min. 60' - max 180'), digiuni da almeno 12 ore prima dell'intervento, nei quali si è manifestato brivido durante l'intervento o alla fine delle manovre chirurgiche ed anestesiolgiche.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia peridurale o subaracnoidea al livello metamerico più idoneo all'intervento (T₁₂-L₅), previa medicazione preanestetica con Diazepam (5 mg) ed Atropina (0,007 mg/Kg) i. m. 30' prima dell'anestesia e previo riempimento vascolare con Gelatina o con soluzioni elettrolitiche.

Tutti i pazienti, prima dell'inizio delle procedure anestesiolgiche sono stati collegati ad un ECGrafo registratore ed a tutti erano rilevate, ad intervalli di 5', pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), temperatura cutanea e temperatura rettale. La monitorizzazione di quest'ultima, iniziata dopo l'instaurazione dell'anestesia ed effettuata mediante sonda termometrica a coppia termoelettrica, era mantenuta nel corso dell'intervento.

Tutte le soluzioni infuse a tali pazienti, compresi sangue e derivati, erano mantenute a temperatura ambiente.

Come indice di efficacia del farmaco è stata utilizzata la scomparsa delle oscillazioni irregolari dovute al tremore sul tracciato ECG (*tracciati 1, 2, 3*) e l'osservazione clinica dell'andamento del fenomeno sul paziente.

Hanno completato l'indagine il controllo dei valori di PA e di FC ed il cronometraggio del tempo di scomparsa del brivido.

I risultati sono stati classificati, secondo l'efficacia e la dose del farmaco somministrato in:

were all ASA class I-II patients, with no heart, liver, kidney, metabolism or endocrine system diseases, who had undergone general, vascular or gynecologic sur-



Tracciato 1 / Traces 1

A) Registrazione durante il brivido e prima della somministrazione del Nefopam PAO 110/70 mmHg, FC 86 b/min / Recorded during shivering and before administration of Nefopam PAO 110/70 mmHg, FC 86 b/min

B) Registrazione dopo 24 s dalla somministrazione di Nefopam PAO 130/80 mmHg, F.C. 83 b/min / Recorded 24 s after administration of Nefopam PAO 130/80 mmHg, F.C. 83 b/min.

C) Registrazione dopo 39 s dalla somministrazione di Nefopam PAO 135/80 mmHg FC 90 b/min / Recorded 39 s after administration of Nefopam PAO 135/80 mmHg FC 90 b/min.

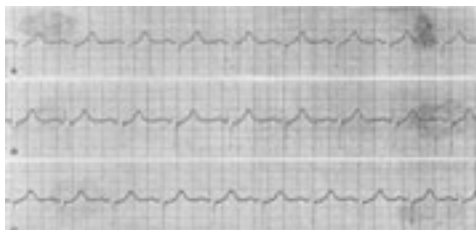


Tracciato 2 / Traces 2

A) Registrazione durante il brivido e prima della somministrazione del Nefopam PAO 110/70 mmHg, FC 114 b/min / Recorded during during shivering and before administration of Nefopam PAO 110/70 mmHg, FC 114 b/min.

B) Registrazione dopo 32 s dalla somministrazione del Nefopam PAO 120/80 mmHg, FC 103 b/min / Recorded 32 s after administration of Nefopam PAO 120/80 mmHg, FC 103 b/min.

C) Registrazione dopo 43 s dalla somministrazione del Nefopam PAO 135/75 mmHg, FC 116 b/min / Recorded 43 s after administration of Nefopam PAO 135/75 mmHg, FC 116 b/min.



Tracciato 3 / Traces 3

A) Registrazione durante il brivido e prima della somministrazione del Nefopam: PAO 110/65 mmHg, FC 127 b/min / Recorded during during shivering and before administration of Nefopam PAO 110/65 mmHg, FC 127 b/min.

B) Registrazione dopo 43 s dalla somministrazione del Nefopam PAO 115/65 mmHg, FC 102 b/min / Recorded 43 s after administration of Nefopam PAO 115/65 mmHg, FC 102 b/min.

C) Registrazione dopo 55 s dalla somministrazione del Nefopam PAO 125/75 mmHg, FC 92 b/min / Recorded 55 s after administration of Nefopam PAO 125/75 mmHg, FC 92 b/min.

Ottimo: scomparsa del brivido dopo un'unica dose di 0,1mg/kg

Discreto: riduzione del brivido dopo la prima dose e scomparsa dopo una seconda dose somministrata dopo 45 s

Insufficiente: nessun effetto sul brivido anche dopo la somministrazione della seconda dose.

Sono stati anche valutati l'efficacia del trattamento, l'andamento della sintomatologia soggettiva ed il rilievo degli eventuali effetti collaterali prodotti dalla somministrazione del farmaco.

Risultati

L'efficacia del farmaco si è potuta rilevare ottima in 113 dei pazienti trattati, pari al 73,86% dei casi. Nel 20,26% dei pazienti, vale a dire in 31 di essi, in cui l'efficacia del farmaco era valutata inizialmente come discreta, si è proceduto ad un'ulteriore somministrazione d'eguale dose di Nefopam con scomparsa totale

gera di moderata severità, lasting between 60 and 180 minutes. These patients had also fasted for at least twelve hours before the intervention, and all of them experienced shivering during surgery or after surgery and anesthesia.

All patients underwent either epidural or subarachnoidal anaesthesia at the metameric level adequate for surgery (T₁₂-L₅). They also received Diazepam (5mg) and Atropine (0,007mg/Kg) i.m., as a pre-anesthetic medication, 30 minutes before surgery, and intravenous gelatine or electrolyte solutions to expand their vascular volume.

Before the anesthetic procedure all the patients were connected to an ECG monitor and their blood arterial pressure, heart rate, skin and rectal temperature were measured every 5 minutes. Rectal temperature monitoring was accomplished by a thermometric probe. It started after the beginning of anesthesia and was continued during surgery.

All the solutions administered intravenously to the patients, including blood and its derivatives were maintained at room temperature.

In order to assess the efficacy of the drug, the disappearance of irregular oscillations of the ECG trace (*traces 1, 2, 3*) due to shivering, and the clinical observation of the course of shivering were evaluated.

The continuous measurement of blood arterial pressure and heart rate, and the recording of time to disappearance of shivering completed the investigation into the efficacy of the drug.

Results were classified according to the efficacy and the dose of the drug administered in the following way:

Excellent: complete disappearance of shivering after one dose of 0.1 mg/kg.

del brivido. Nel 5,88% dei casi, corrispondente a 9 pazienti, non si è avuta alcuna modificazione del fenomeno neanche dopo la somministrazione della seconda dose del farmaco (*grafico 1*).

L'intervallo intercorso tra la somministrazione del farmaco e la parziale scomparsa delle oscillazioni irregolari registrate sull'ECGrafo è stata mediamente di 27 ± 7 sec., mentre la totale scomparsa si è avuta nel tempo medio di 33 ± 4 sec. in 97 pazienti, nel tempo medio di 44 ± 3 sec. in 28 di essi, mentre in 19 pazienti il tempo di risoluzione è stato di 54 ± 5 sec., tempo nel quale avveniva, altresì, una completa normalizzazione del tracciato elettrocardiografico (*grafico 2*).

Il confronto tra il valore della temperatura rettale, rilevata prima dell'induzione ed al momento della comparsa del brivido, ha fornito valori di diminuzione pari a $0,9 \pm 0,3$ °C, e ciò anche in relazione alla durata ed al tipo d'intervento.

Nei pazienti in cui i risultati sono stati classificati come ottimi o discreti si è potuto constatare un aumento incostante dei valori di PA sistolica e diastolica di circa il 10-12% rispetto ai valori precedenti la somministrazione del Nefopam ed un aumento della FC media di 10-15 b/min.

Gli effetti collaterali rilevati dopo la somministrazione del farmaco sono riportati in *tabella 1*, mentre nel *grafico 3* è evidenziato il rapporto tra numero e percentuale di pazienti nei quali essi si sono manifestati.

Non si sono mai riscontrati fenomeni allergici, ipotensione, agitazione psicomotoria, delirio o depressione respiratoria.

Discussione

I farmaci impiegati in anestesia modificano i normali meccanismi di termore-

Good: shivering reduction after the first dose and disappearance after a second dose administered 45 seconds later.

Poor: no effect on shivering even after the second dose.

The efficacy of the treatment, the subjective course of the symptoms and the observation of the eventual side effects produced by the administration of the drug were also evaluated.

Results

The efficacy of the drug was rated excellent in 113 of the patients treated (73.86%). In 20.26% (31 patients), in which the efficacy of the drug was initially rated as Good, we administered a second equal dose of Nefopam, obtaining complete abolition of shivering. In 5.88% of the cases (9 patients), there was no change in shivering even after the second administration of the drug (*Figure 1*).

The time delay between the administration of the drug and the partial disappearance of the irregular oscillations recorded on the ECG trace was on ave-

TABELLA 1. – Effetti collaterali rilevati dopo somministrazione del farmaco / Side effects after administration of the drug.

Effetti collaterali	N° casi	%
Aumento della PAS (10 - 12%)	117	76,5
Aumento della FC (5-10 /min)	129	84,3
Secchezza della bocca	16	10,5
Sonnolenza	21	13,7
Sudorazione	7	4,6
Nausea	11	7,2
Vomito	3	2,0

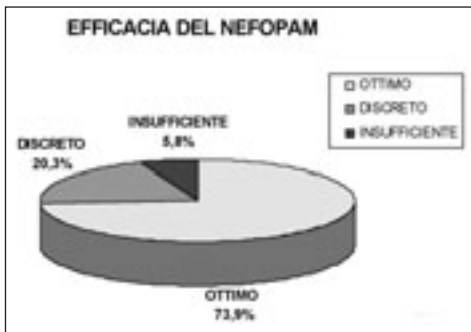


Grafico 1 – Percentuali di efficacia del farmaco / Efficacy of the Drug.

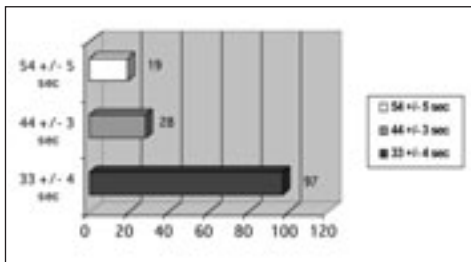


Grafico 2 – Rapporto fra numero di pazienti e tempi medi di scomparsa del brivido / Ratio between the number of patients and mean time of disappearance of shivering.

golazione sia a livello centrale sia periferico, con conseguente notevole perdita di calore che è maggiormente accentuata quando interferiscono anche fattori come il microclima delle sale operatorie (8-10).

Non vi è dubbio che le tecniche di anestesia periferica inducano una vasodilatazione importante a seguito della ganglioplegia prodotta dai farmaci anestetici, e che essa, aggiunta all'eventuale esposizione di ampie superfici cutanee o viscerali, possa essere responsabile della perdita di calore, come peraltro evidenziato da Schonbaum (17) e Borison e Clark (18).

L'esigenza per l'organismo di mantenere l'omeostasi termica comporta l'in-

rage 27 ± 7 seconds. The complete disappearance of irregular oscillations occurred on average at 33 ± 4 seconds in 97 patients, 44 ± 3 seconds in 28 patients, 54 ± 5 seconds in 19 patients. Within this time there was also a complete normalisation of the ECG trace (Figure 2).

The comparison between the rectal temperature recorded before and at the onset of the shivering showed a decrease of 0.9 ± 0.3 °C, considering also the duration and the type of the surgery.

In patients for whom the results were classified as either Excellent or Good we observed a variable increase in systolic and diastolic arterial pressure of about 10-12% and an increase in the average heart rate of 10-15 b/min compared to the values observed before the administration of Nefopam.

The side effects observed after the administration of the drug are summarized in table 1, while figure 3 shows the relationship between the number and the percentage of patients in which side effects occurred.

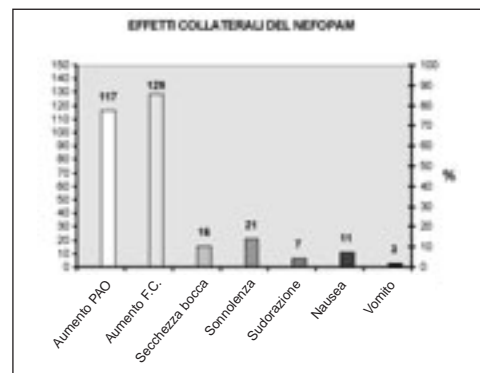


Grafico 3 – Rapporto tra numero e percentuale di pazienti nei quali si sono manifestati gli effetti collaterali / Ratio between the number and the percentage of patients that showed side effects.

nesco di meccanismi di compenso della termodispersione consistenti nella termogenesi la cui espressione clinica è appunto il brivido.

Tra i farmaci utilizzati nel trattamento del brivido (19-22) molti sono gravati di considerevoli e molteplici effetti indesiderati, quali eccessiva sedazione, ipotensione, insonnia, irritabilità, mancanza di cooperazione da parte del paziente ed a volte anche depressione respiratoria. Ciò, unito al possibile sinergismo con gli anestetici rende questi farmaci ben lontani dal rappresentare il farmaco "ideale" per la risoluzione del brivido postoperatorio. Il Metilfenidato, anche se non scevro da effetti collaterali, è stato, nel tempo, quello che ha avuto maggiore successo per l'efficacia e per l'immediatezza della risposta clinica (23). La sua eliminazione dal commercio ha in ogni modo limitato la possibilità di scelta.

Rispetto ai farmaci usati precedentemente, il Nefopam cloridrato, alle dosi utilizzate nella nostra esperienza, sembra presentare due non trascurabili vantaggi:

1. pronta ed efficace azione antibrivido;
2. scarsa incidenza di effetti collaterali.

Il Nefopam (Metil-5-fenil-I-Tetraidro-3,4,5,6, I-H-2,5 benzoxazocina) è, infatti, un analgesico centrale derivato dall'orfenadrina e dalle difenilendramine per ciclizzazione della catena laterale. Esso è un potente inibitore del reuptake sinaptosomiale di serotonina la quale, non solo è in grado di esaltare l'attività delle endorfine, ma agisce anche sulle attività del lobo limbico e del diencefalo (24, 25).

Il collegamento delle vie serotoninergiche con l'attività del lobo limbico potrebbe spiegare l'azione sedativa del farmaco, mentre l'aumentata quantità di

We did not observe any allergic reaction, hypertension, psychomotor agitation, delirium or respiratory depression.

Discussion

The drugs employed in anesthesia change the normal thermoregulatory mechanisms at both central and peripheral level; the subsequent remarkable heat loss is also accentuated by factors such as the microclimate of the operating theatre (8-10).

There is no doubt that peripheral anesthetic techniques induce an important vasodilation as a result of the ganglioplegia induced by anesthetic drugs. This, coupled with the exposure of large parts of the body, can also be responsible for heat loss, as shown by Schonbaum (17) and Borison and Clark (18).

The necessity for the body to maintain thermal homeostasis triggers compensatory mechanisms leading to thermogenesis, whose clinical expression is shivering.

Among the drugs used in the treatment of shivering (19-22) many have many undesirable side effects: excessive sedation, hypotension, insomnia, irritability, lack of co-operation and sometimes respiratory depression, and may have synergism with other anesthetic drugs. Methylphenidate, even if it was not devoid of side effects, was the drug mostly used for its efficacy and rapid clinical effect (23). The fact that this drug was taken off the market has limited the choice.

Our experience shows that in comparison with the drugs used previously to treat shivering, Nefopam Hydrochloride at the dose used, seems to present two significant advantages:

- Fast and efficient anti-shivering effect;

serotonina disponibile sarebbe responsabile degli effetti sulla PA e sulla FC.

Per quanto attiene il meccanismo d'azione del Nefopam nell'abolizione del brivido postoperatorio possiamo solo formulare alcune ipotesi.

Una prima ipotesi può prevedere che il farmaco agisca influenzando o per via diretta (attivazione delle aree brivido-inibenti) o per via indiretta (stimolazione della formazione reticolare ascendente ed azione attraverso il tronco) la corteccia cerebrale.

Una seconda ipotesi è quella che prevede che l'azione del farmaco si espliciti con meccanismo di tipo serotoninergico sia a livello centrale sia periferico.

Inoltre, l'azione sul brivido da parte del farmaco, in quanto derivato dall'orfenadrina, potrebbe anche spiegarsi con l'attività anti-acetilcolinica sia centrale (azione sulla parte ventro-caudale del diencefalo) che periferica.

Non è comunque da escludere che più di una delle azioni menzionate possano coesistere e cooperare nel rendere così efficace l'uso del Nefopam nell'abolizione del brivido.

Conclusioni

Il Nefopam cloridrato è risultato, nella nostra esperienza, dotato di pronta ed efficace azione antibrivido e scarsa incidenza di effetti collaterali. In virtù delle sue caratteristiche farmacologiche, riunisce più proprietà sinergiche nell'azione antibrivido, senza peraltro mostrare sinergismo con i farmaci dell'anestesia.

Tuttavia, i limiti dello studio, relativi al fatto che esso non è controllato né randomizzato, impongono cautela nel-

– Rare incidence of side effects.

In fact, Nefopam (Methyl-5Phenyl-Tetrahydrate-3,4,5,6, I-H-2,5 benzoxazine) is a central analgesic derived from orphenadrine and dyphenildramine by cyclization of the side chain. It is a powerful inhibitor of serotonin re-uptake, which not only increases the activity of endorphins, but also has effects on the activity of the limbic lobe and the diencephalon^(24, 25). The link between serotoninergic pathways and the activity of the limbic lobe could explain the sedative effect of the drug, while the increase of the amount of serotonin available could be responsible for the effect on arterial pressure and heart rate.

Regarding the post-operative anti-shivering action of Nefopam we can only make some hypotheses.

The first hypothesis is that the drug could act directly (activation of the shivering inhibition area) or indirectly (stimulation of the reticular activating system and action through the brain stem) on the cortex. A second hypothesis is that the drug exerts its effects by means of serotoninergic mechanisms at central or peripheral level.

The anti-acetylcholinergic action of the drug, as it is derived from orphenadrine, on both central (action on the ventral-caudal part of the diencephalon) and peripheral nervous system, could also explain its effect on shivering.

We cannot exclude that all these actions already mentioned can co-exist and co-operate in making Nefopam so effective in its use against shivering.

Conclusions

Nefopam, in our experience, showed to have a fast anti-shivering effect, with

l'interpretazione dei dati ottenuti. Prima di poter trarre conclusioni definitive sono necessari studi clinici adeguatamente disegnati.

Bibliografia

1. Davis TPA, Mayer J. Nature of physiologic stimulus for shivering. *Am J Physiol* 1955; 181, 385.
2. Bortoluzzi E, Verlatto R et Al. Stato attuale delle conoscenze in tema di fisiopatologia e terapia del brivido. *Anesth Rianim* 1962; 3: 249.
3. Vaughan MS, Vaughan RW, Corck RC. Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia and shivering to rewarming. *Anesth Analg* 1981; 60: 746-751.
4. Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C. Factors influencing PO₂ during recovery from anesthesia. *Br J Anaesth* 1968; 40: 398-407.
5. Kaplan JA, Guffin AV. Shivering and changes in mixed venous oxygen saturation after cardiac surgery. *Anaesth Analg* 1985; 64: 235.
6. Horwath SM, Spurr GB. The metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol* 1956; 8: 585.
7. Hall MG: Body temperature and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50: 39-44.
8. Holdcroft A., Hall GM. Heat loss during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50: 157-164.
9. Holdcroft A. Body temperature control in anaesthesia, surgery and intensive care. Bailli_re Tindall, London, 1980.
10. Pagni E. Equilibri termici in corso di anestesia. *Rel. XXXVII Congr. Naz. S.I.A.A.R.T.I., Roma* 3-10-1985.
11. Schimmenti G., Fussone L. et al. Rilievi clinici preliminari sulla utilizzazione del Nefopam nella risoluzione del brivido postoperatorio. *Argomenti di Chirurgia* 1986, VI - 3.
12. Schimmenti G, Agnello A. et al. Abolition of postoperative shivering: unappreciated effect of Nefopam. *Recent Advances in A.P.I.C.E.; Posters Trieste, Novembre 1990*; 5: 72-78.
13. Izzo V, Mariconti P, Tiengo M. Attività ed efficacia del nefopam cloridrato nel controllo del brivido postoperatorio. *Min Anesthesiol* 1991; 57: 760-762.
14. Izzo V, Mariconti P, Tiengo M. *Comun. Person.*, 2-11-1991.
15. Di Ciero G, Ciriello R et al. Il brivido e l'ipertono post-anestetico: validità dell'impiego del Nefopam. *Min Anesthesiol* 1992; 58: Suppl. 1; 853-854.
16. Tempia A, Livigni S, Castino P M et al. Impiego del Nefopam nella profilassi e nella terapia del brivido postoperatorio. *Min Anesthesiol* 1992; 58: 547-551.
17. Lomax P, Schonbaum E. Environment, drugs and thermoregulation. S. Karger, Basel, Paris, Munchen, London, New York, Tokio, Sydney, 1983.
18. Borrison HL, Clark WG. Drug action on thermoregulatory mechanisms. *Adv Pharmac* 1967; 5: 129-212.
19. Iampietro PF, Fiorica V. et al. Influence of tranquilliser on temperature regulation in man. *J Appl Physiol* 1965; 20: 365-370.
20. Pauca AL, Savage RT et al. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anesthesiol Scand* 1984; 28: 138-143.
21. Boylan JF et al. Meperidine vs Methylphenidate (Ritalin) on post-halotane muscular spasticity. *Br J Anesth* 1970; 42: 718-721.
22. Launo C, Palermo S et al. La clonidina nel brivido postoperatorio. *Min Anesthesiol* 1991; 57: 427-431.
23. Pizzirani E, Clemente E et al. Il trattamento del brivido postoperatorio: Farmaci a confronto. *Min Anesthesiol* 1991; 57: 758-759.
24. Heel RC, Brogden RN et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drug* 1980; 19: 249-267.
25. Phillips G, Vickers MDA. Nefopam in postoperative pain. *Br J Anaesth* 1979; 51: 961.

Incidence of early and late postoperative nausea and vomiting in patients with preoperative orthostatic dysfunction

Incidenza della nausea e del vomito nel periodo postoperatorio, precoce e tardivo, nelle pazienti con disturbi legati all'ortostatismo

HANI ABD-EL FATTAH SAID-AHMED

Department of anaesthesia and ICU - Faculty of Medicine, Ain - Shams University - Cairo, EGYPT

Abstract. – Vomiting in the postoperative period is common after middle ear surgery. Hemodynamic unstable patients have increased incidence of postoperative nausea and vomiting. So, we study the incidence of early and late postoperative nausea and vomiting in patients with orthostatic dysregulation. 100 women underwent elective middle ear surgery. I divided the patients in two groups each 50 patients according to orthostatic test which was done before surgery. Group A (with orthostatic dysregulation) systolic blood pressure decrease > 20 mmHg on standing. Group B (with no orthostatic dysregulation) systolic blood pressure decrease <20 mmHg on standing. In my study I found that there is a higher incidence of early (immediate postoperative observation period (0-2 h)) and late (3-24 hours postoperative) nausea and vomiting in patients with orthostatic dysregulation (group A) in comparison to group B with non orthostatic dysregulation (group B) (76% vs. 30% and 52% vs. 18% respectively; all P < 0.001). So I conclude that women with preoperative orthostatic dysregulation have increased incidence of early and late postoperative nausea and vomiting.

Key words: nausea, vomiting, orthostatic dysfunction.

Riassunto. – Il vomito si manifesta frequentemente nel periodo postoperatorio della chirurgia dell'orecchio medio. I pazienti instabili emodinamicamente presentano un'incidenza maggiore di nausea e vomito nel postoperatorio. Il presente studio riguarda l'incidenza nel postoperatorio di nausea e vomito nei pazienti (donne) con instabilità ortostatica. Sono stati trattati due gruppi di 50 pazienti ciascuno in rapporto al test ortostatico effettuato prima dell'intervento chirurgico. Gruppo A (pazienti con disturbi ortostatici) nel quale la pressione sistolica diminuiva oltre 20 mmHg in piedi. Gruppo B (senza

Address for reprints

Indirizzo per la richiesta di estratti

HANI ABDEL FATTAH

5/A Zeibedy Street-Manshiat El Bakry, Heliopolis-Cairo, Egypt

E-Mail Haniomran94@hotmail.com

Current Address: Heraa General Hospital, Makkah El Mokaramah - Saudi Arabia

problemi di ortostatismo) nel quale la pressione sistolica diminuiva meno di 20 mmHg in piedi. E' stata riscontrata un'alta incidenza di nausea e vomito nel periodo postoperatorio, precocemente (da zero a due ore) e tardivamente (3-24 ore), nelle pazienti affette da disturbo dell'ortostatismo (Gruppo A) rispetto alle pazienti del Gruppo B nelle quali non c'era disturbo legato all'ortostatismo, rispettivamente del 76% vs. 30% e 52% vs. 18%; in tutti, P è stato < 0.001. È possibile concludere che le donne con disturbo dell'ortostatismo nel preoperatorio, presentano nel postoperatorio un aumento precoce e tardivo di nausea e vomito.

Parole chiave: vomito, nausea, disturbi dell'ortostatismo.

Introduction

General anaesthesia using volatile anaesthetics is associated with an average incidence of postoperative nausea and vomiting (P.O.N.V) ranging between 20% and 30% (1). It has been suggested that this may increase patients discomfort and also cost (eg. antiemetic, readmission) and unwarranted side effects (eg. pulmonary aspiration) (2). PONV is thought to be multifactorial, involving anaesthetic, surgical and individual risk factors (1-3). A few studies have tried to quantify the relative impact of risk factors (4-6) and to set up risk model for prediction of PONV (4, 7, 8). Female gender, history of motion sickness or previous PONV, non smoking and the use of postoperative opioid drugs were demonstrated to be independent predictors of PONV (7, 9, 10). Pre-existing autonomic nervous system dysfunction is usually associated with vertigo, dizziness and probably PONV (11). The period of orthostatic hypotension which occurs in patients with autonomic nervous dysfunction is usually aggravated by systemic hypotension which occur during induction of anaesthesia and during transfer the patients to the recovery room. I hypothesized that women with past history of autonomic nervous dysfunction (orthostatic hypotension) have higher incidence of early and late postoperative nausea and vomiting.

Introduzione

L'anestesia generale, che prevede l'uso degli anestetici gassosi, è associata nel 20%-30% dei casi a nausea e vomito postoperatori (PONV) (1). Si ritiene queste situazioni cliniche possano aggravare lo sconforto dei pazienti e far aumentare i costi (per es. uso di antiemetici, riammissione in ospedale) ed esporre a imprevedibili effetti indesiderati (per es. aspirazione polmonare) (2). PONV trae origine multifattoriale che interessa l'anestesia, l'intervento chirurgico e i fattori di rischio individuali (1-3). Pochi studi hanno cercato di quantificare l'impatto dei fattori di rischio (4-6) e definire un modello di rischio predittivo del PONV (4, 7, 8). Il sesso femminile, la storia precedente di malore durante il movimento o precedente PONV, non fumatore e l'uso di farmaci oppioidi nel postoperatorio sono stati dimostrati fattori indipendenti predittori di PONV (7, 9, 10) così come le alterazioni del sistema nervoso autonomo preesistenti, che generalmente si associano a vertigine, capogiro e probabilmente a PONV (11). Il periodo dell'ipotensione ortostatica che si manifesta nei pazienti con patologia del sistema nervoso autonomo, è aggravato dall'ipotensione sistemica che compare all'induzione dell'anestesia e durante il trasferimento del paziente nella recovery room. Si ipotizza che donne con passata

Patients and Methods

After obtaining approval from ethics committee and written informed consent was obtained from healthy ASA I 100 women. Only non pregnant women independent of their menstrual cycle phase were scheduled for elective middle ear surgery. Based on orthostatic test results women were divided in 2 groups. Group A (50 patients) with + ve orthostatic test (OR-group) and group B (50 patients) with – ve orthostatic test (NOR-group). All women were interviewed and routine preoperative medical assessment were done. History of previous anesthesia, postoperative nausea and vomiting, history of motion sickness, date of last menstrual cycle and history of hypotension or dizziness or fainting during standing were recorded. Pre-operative anxiety were assessed by visual analog scale (VAS). Score more than 4 is indicator for preoperative anxiety⁽¹²⁾.

One day before surgery orthostatic test were done by measuring heart rate and blood pressure by mercury sphygmomanometer when the patients in supine position (3 readings were taken after 1,5,10 minutes) then the patients were asked to stand up. Heart rate and blood pressure (after 1,5,10) after obtaining standing position were recorded. Heart rate and blood pressure measurement after 10 minutes after obtaining supine position were the reference values for comparison with the lowest B.P and the highest HR after obtaining standing position. According the blood pressure measurement, if the systolic pressure dropped more than 20 mmHg on standing, women were classified to + ve orthostatic test group (OR -group) if not they are classified to- ve orthostatic test

storia di patologia a carico del sistema nervoso autonomo (ipotensione ortostatica) hanno una più elevata incidenza, precoce e tardiva, di nausea e vomito postoperatorio.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato intrapreso dopo approvazione del comitato etico e d'aver ottenuto il consenso scritto da parte di 100 donne sane ASA. Le pazienti erano donne non gravide, indipendentemente dalla fase del ciclo mestruale, e sono state sottoposte ad intervento di chirurgia dell'orecchio medio. In rapporto al test ortostatico, le donne sono state suddivise in due gruppi. Gruppo A (50 pazienti) con test ortostatico positivo (OR-Group) e Gruppo B (50 pazienti con test ortostatico negativo (NOR-Group). Tutte le donne sono state sottoposte ad anamnesi ed è stata effettuata premedicazione come di norma. Sono state valutate le precedenti anestesi, la nausea e il vomito postoperatorio, la precedente storia di malattia da movimento, la data dell'ultima mestruazione, la storia di ipotensione o capogiro o senso di mancamento mentre erano in piedi. L'ansietà pre-operatoria è stata valutata mediante scala visuale analogica (VAS). Un valore superiore a 4 è stato considerato quale indicatore di ansietà preoperatoria⁽¹²⁾.

Il giorno precedente l'intervento, sono state rilevate la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa mediante sfigmomanometro sia a paziente in posizione supina (3 letture a 1, 5, 10 minuti) sia quando la paziente era in piedi, agli stessi intervalli come per la posizione supina. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, ottenute dopo 10 minuti di

group (NOR-group). All the patients were allowed to eat and drink till 6 hours before surgery.

Premedication was uniform in all patients in the form of 5 mg midazolam given orally in the morning before operation. Patients monitoring in operating room was in form of electrocardiography, non-invasive blood pressure, pulse oximeter and capnogram. Infusion of ringer's solution started before induction and all patients received 8 ml/kg of ringer solution intraoperatively. Anesthesia was induced by anesthetist who is blind to the result of the orthostatic test. Induction of anesthesia was done by using intravenous injection of fentanyl 1mg/kg and thiopentone 3-5mg/kg. Suxamethonium 1mg/kg was give to facilitate tracheal intubation.

Anesthesia was maintained by using sevoflurane 2%, nitrous oxide 60% and oxygen with intermittent injection of fentanyl and atracurium. Patients were ventilated mechanically and PCO_2 was maintained between 4.0 and 4.7 kPa. Reversal of muscle relaxant at the end of operation by using prostigmine 0.04 mg/kg and atropine 0.02 mg/kg. Post-operative analgesia if the form of non steroidal analgesic drugs or pethidine (1mg/kg) I.M.

Patients allow to drink after 2 hours. PONV was assessed during immediate postoperative period (1-2 h) after operation by anesthetist who is blind to the result of orthostostatic test but in late PONV (3-24 h) after operation can be assessed by trained nurse in the ward. Patients developed nausea and vomiting ($V.A.S > 4$) received 4mg ondansentron I.V.

According to Apfel's Risk Score, predictors of PONV (history of motion sick-

posizione supina, sono state considerate quali valori di riferimento per comparare le pressioni minime e le massime frequenze cardiache rilevate dopo il passaggio alla posizione in piedi.

Fu permesso di mangiare e bere sino a 6 ore prima dell'intervento. La premedicazione fu uguale in tutte le pazienti sotto forma di 5 mg di midazolam per via orale, somministrata la mattina dell'intervento. Furono monitorizzati, in sala operatoria, l'elettrocardiogramma, la pressione arteriosa non invasiva, la pulsiossimetria e il capnogramma. Prima dell'induzione, fu iniziata un'infusione di 8 ml/kg di soluzione di Ringer che è stata continuata per tutta la durata dell'intervento. L'anestesia è stata indotta da un'anestesista che non conosceva il risultato del test ortostatico. L'induzione dell'anestesia fu effettuata con somministrazione intravenosa di fentanyl 1mg/kg e tiopentone 3-5mg/kg. Per facilitare l'intubazione tracheale è stato usato suxamethonium 1mg/kg. L'anestesia fu mantenuta mediante sevoflurane al 2%, protossido d'azoto al 60% con ossigeno e somministrazione intermittente di fentanyl ed atracurio. Le pazienti furono ventilate meccanicamente e la PCO_2 fu mantenuta tra 4.0 e 4.7 kPa. È stata utilizzata prostigmina 0.04 mg/kg e atropina 0.02 mg/kg per ottenere la risoluzione della curarizzazione al termine dell'intervento.

L'analgesia postoperatoria fu effettuata mediante analgesici non steroidi o petidina (1mg/kg) I.M., al bisogno. Le pazienti potevano bere dopo 2 ore. PONV fu valutata nel periodo immediatamente postoperatorio (1-2 ore) dall'anestesista che non conosceva il risultato del test ortostatico; in epoca successiva (3-24 ore) è stato valutato dall'infermiera di guardia. Le pazienti che presenta-

ness, previous PONV, non smoking and the use of postoperative opioids) all these predictors must be recorded to all patients. All predictors were uniform weighted as 1 if present or 0 if absent⁽¹⁰⁾.

Data are expressed as mean (SD) statistical analysis was performed by using student t test for comparison between continuous variable in both groups. Chi-Square test for comparison between proportional data between 2 groups. P value less than 0.05 was considered significant. Risk scores to estimate the probability of PONV were obtained by fitting logistic regression model. A simplified risk scores were constructed based on the number of risk factors that were found significant in logistic regression analysis. The discriminating power of each score was assessed using the area under the receiver operating characteristic curves (AUCs). An AUC of 1.0 would represent a perfect discrimination; an AUC of 0.5 refers to a case with no discrimination at all. The 95% confidence intervals of the AUC were calculated.

Results

There were no significant difference in type and frequency of surgical procedures between OR group and NOR group. Other descriptive data for age, height, weight, body mass index, preoperative anxiety, phase of menstrual cycle, number of patients taking antihypertensive drugs or hormonal therapy, duration of anesthesia and operation and the amount of intraoperative opioids were recorded (*table 1*).

According to orthostatic results we found that after obtaining standing upright position for 10 minutes, systolic

rono nausea e vomito (V.A.S > 4) ricevettero 4 mg di ondansetrone I.V.

In accordo all' Afel's Risk Score, predittore del PONV (precedente storia di malore da movimento, precedente PONV, non fumatrice e uso di oppioidi nel postoperatorio), sono stati valutati tutti questi fattori nel postoperatorio. Tutti i predittori furono valutati assegnando un valore 1, se presenti, o di 0, se assenti⁽¹⁰⁾.

I dati sono stati espressi in valori medi (SD) e l'analisi statistica fu effettuata usando il test "t di Student" per comparare le variabili in ciascun gruppo. È stato usato il "Chi-Square test" per comparare i dati proporzionali tra i 2 gruppi. Il valore di P inferiore a 0.05 fu considerato significativo. Gli indici di rischio che stimavano la probabilità di PONV furono ottenuti mediante un modello di regressione logistica. Il potere discriminante di ciascun indice fu valutato impiegando l'area della curva sottostante (AUCs). Un AUC di 1.0 rappresentava la perfetta discriminante, un AUC di 0.5 rappresentava una non completa discriminanza. È stato calcolato l'intervallo di confidenza del 95% dell'AUC.

Risulti

Non ci fu alcuna significativa differenza nel tipo e nella frequenza delle procedure chirurgiche applicate tra il Gruppo OR e il Gruppo NOR. Sono stati valutati i dati descrittivi per l'età, peso, altezza, indice di massa corporea, ansietà preoperatoria, fase del ciclo mestruale, numero di pazienti che prendevano farmaci ipertensivi o terapia ormonale, durata dell'anestesia e dell'operazione e la quantità di oppioidi somministrati (*tabella 1*).

TABLE 1. – *Patients characteristics.*TABELLA 1. – *Caratteristiche delle pazienti.*

	OR-group (n=50)	NOR-group (n=50)
Tympanoplasty	20 (40%)	22 (44%)
Stapedectomy	15 (30%)	11 (22%)
Others	5 (10%)	3 (6%)
Age yr (range)	40 (21-66)	45 (22-70)
Height cm (range)	160 (152-172)	70 (45-95)
Weight kg (range)	65 (50-90)	70 (45-95)
Body mass index kg.m2 (range)	22 (18,1-33,5)	24,5 (17,2-36,2)
Preoperative anxi VAS (range)	4,2 (0-10)	4,0 (0-10)
Menstrual cycle day1-8/day 9-30/menopause	22 (44%) / 20 (40%) / 8 (16%)	23 (46%) / 21 (42%) / 6 (12%)
Patients taking antihypertensive	6 (12%)	8 (16%)
Patients taking hormonal replacement	1 (2,0%)	2 (4,0%)
Duration of anaesthesia min (range)	65 (30-100)	70 (40-95)
Duration of operation min (range)	35 (20-50)	40 (21-58)
Intra-operative fentanyl (range)	50 (30-70)	60 (40-70)

Comparison between 2 groups (OR group)and (NOR) group. Frequencies are given as n=number and (%). Continuous data are presented as mean (range)

Confronto tra i due gruppi. Le frequenze sono date come n (numeri) e percentuali. I dati di un parametro continuo sono presentati come valori medi.

blood pressure decreased to 30 mmHg (SD, 15 mmHg) in OR Group compared with 10 mmHg (SD, 8 mmHg) in NOR Group ($P < 0.001$). Heart rate increased 25 beat/minute (SD, 12 beats/minutes) in OR Group compared with 10 beat/minute (SD, 7 beat/minute) in NOR Group ($P > 0.001$). No significant differences in hemodynamic changes intraoperatively between two groups as regard the lowest systolic blood pressure and lowest heart rate. No patients in both group developed hypoxia ($\text{SaO}_2 < 95\%$; duration > 1 min) intraoperatively.

Patients who felt nauseous (VAS > 4) or vomited in both groups first dose of

In accordo ai risultati ortostatici, fu rilevato che dopo passaggio alla posizione in piedi per 10 minuti, la pressione sistolica si ridusse di 30 mmHg (SD, 15 mm Hg) nel Gruppo OR rispetto a 10 mm Hg (SD, 8 mm Hg) nel Gruppo NOR ($P < 0.001$). La frequenza cardiaca si ridusse di 25 battiti/minuto (SD, 12 battiti/minuto) nel Gruppo OR rispetto a 10 battiti/minuto (SD, 7 battiti/minuto) nel Gruppo NOR ($P > 0.001$). Non furono rilevate significative differenze nelle variazioni emodinamiche intraoperatorie tra i due gruppi sia per quanto riguardava la pressione arteriosa minima sia per la più bassa frequenza cardia-

ondansetron 4 mg was given [OR group 34 (76%) and in NOR group 16 (32%)]. From those patients 17 (50%) of the OR group and 6 (37.5%) in NOR group received second dose of ondansetron.

According to Apfel's Risk Score, There is no significant difference between OR and NOR group but there is more patients with past history of PONV were found in OR groups ($P > 0.05$) (table 2).

The incidence of nausea and vomiting in immediate and late observation period were higher in OR group compared with NOR group (76% VS 30% and 52% VS 18% respectively) all $P < 0.001$ (table 3 - figure 1).

Chi-Square test of all patients studied showed increased Apfel's Risk Score in patient suffering from nausea (Chi-Square=24.1; $P > 0.001$) and vomiting (Chi-Square=15.2; $P > 0.001$) within the immediate observation period. In the late observation period differences were significant for nausea but not vomiting (Chi-Square=10.6; $P = 0.012$ and Chi-Square=6.2; $P = 0.08$ respectively).

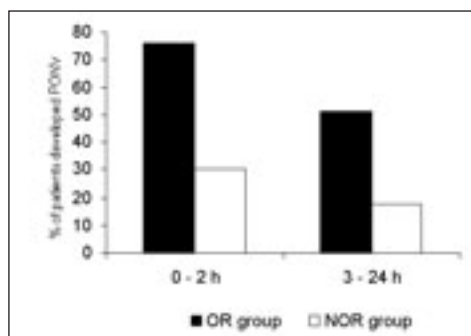


Figure 1 – Incidence of PONV in early observation period (0-2 h) and in late observation period (3-24 h) in both groups (OR and NOR).

Figura 1 – Incidenza di PONV nel breve e lungo periodo di osservazione in entrambi i gruppi.

ca. Nessuna paziente, in entrambi i gruppi, sviluppo ipossia ($SpO_2 < 95\%$ della durata di oltre 1 min) intraoperatoriamente.

Le pazienti che presentarono nausea (VAS > 4) o vomito, in entrambi i gruppi ricevettero una prima dose di ondansetron di 4 mg [Gruppo OR 34 (76%) e Gruppo NOR 16 (32%)]. 17 pazienti (50%) del Gruppo OR e 6 (37.5%) del Gruppo NOR ricevettero una seconda

TABLE 2. – Apfel's Risk Score according to orthostatic test.

TABELLA 2. – Apfel's Risk Score in rapporto al test ortostatico.

	OR-group (n=50)	NOR-group (n=50)
Non smoking	32 (64%)	30 (60%)
Previous PONV	25 (50%)	10 (20%)
Postoperative opioid	36 (72%)	33 (66%)
Motion sickness	16 (32%)	11 (22%)
Apfel's score 1/2/3/4	6 (12%) / 8 (16%) / 21 (42%) / 15 (30%)	5 (10%) / 12 (24%) / 22 (44%) / 11 (22%)
Mean expected risk of OR / NOR according to Apfel's score10	55% (50-61%)	51% (48-58%)

Comparison between two groups (OR group) and (NOR group). Frequencies is given as n=number and (%). Continuous data are presented as mean (range).* $P < 0.05$

Confronto tra i due gruppi. Le frequenze sono date come n (numeri) e %. I dati sono presentati come valori medi. * $P < 0.05$.

Patients with past history of dizziness have higher incidence of PONV in the immediate observation period ($P < 0.001$) (table 3).

Association between a positive orthostatic test and the menstrual cycle could not be demonstrated ($P = 0.135$) (table 1).

Patients with past history of previous PONV have higher incidence of PONV in the immediate and late observation period ($P < 0.001$).

Patients who received postoperative opioid have higher incidence of PONV in immediate and late observation period ($P < 0.001$ and $P < 0.05$ respectively).

Patients with Apfel's Risk Score > 2 have higher incidence of PONV in immediate and late observation period ($P > 0.001$) (table 3).

Discussion

In the study we found that the risk of PONV during immediate observation period (0-2 h) and late observation period (3-24 h) after middle ear surgery is significantly increased in women presenting with preoperative orthostatic dysfunction. There are many factors responsible for these results:

1. inadequate fluid replacement preoperatively before surgery increase the probability of hemodynamic instability and occurrence of orthostatic dysfunction.

2. preoperative anxiety increase catecholamine in blood but continuous exposure to this high level of serum catecholamine lead to decrease the response of target cells to further stimuli (desensitization phenomenon) ⁽¹³⁾ but in our study I found that there is no relation between preoperative anxiety and the incidence of PONV. Wang and col-

dose di ondasetrone. Con l'impiego dell'Apfel's Risk Score, fu rilevato che non ci sono state significative differenze tra i Gruppi OR e NOR ad eccezione che furono riscontrate maggior numero di pazienti con passata storia di PONV nel Gruppo OR ($P > 0.05$) (tabella 2).

L'incidenza della nausea e del vomito nell'immediato e tardivo periodo di osservazione fu più elevato nel Gruppo OR rispetto al Gruppo NOR (76% VS 30% e 52% VS 18% rispettivamente), con $P < 0.001$ in tutti i casi (tabella 3 - figura 1).

Il Chi-Square test di tutte le pazienti studiate mise in evidenza un aumento dell'Apfel's Risk Score nelle pazienti che soffrivano di nausea (Chi-Square=24.1; $P > 0.001$) e vomito (Chi-Square=15.2; $P > 0.001$) nel periodo di osservazione. Nel periodo di osservazione tardivo, le differenze furono significative per nausea ma non per vomito (Chi-Square=10.6; $P = 0.012$ e Chi-Square=6.2; $P = 0.08$ rispettivamente).

Le pazienti con passata storia di vertigine avevano nell'immediato periodo di osservazione un'alta incidenza di PONV ($P < 0.001$) (tabella 3).

Non è stata dimostrata alcuna associazione tra test ortostatico positivo e ciclo mestruale ($P = 0.135$) (tabella 1). Le pazienti con precedente storia di PONV hanno avuto nell'immediato e tardivo periodo di osservazione una più alta incidenza di PONV ($P < 0.001$) (tabella 3).

Le pazienti che hanno avuto somministrato un oppioide nel postoperatorio, hanno avuto nell'immediato e tardivo postoperatorio una più alta incidenza di incidenza PONV ($P < 0.001$ e $P < 0.05$ rispettivamente). Le pazienti con Apfel's Risk Score > 2 hanno avuto nel-

TABLE 3. – *Incidence of PONV according to the following risk factors.*

TABELLA 3. – *Incidenza di PNOV in rapporto ai fattori di rischio.*

Risk factor	Women with the risk factor n (%)	PONV YES	Vomiting YES	PONV NO	Vomiting NO
Orthostatic dysfunction	50 (50%)	76 **	52 **	30	18
Hypotension	30 (30%)	52 *	34	34	24
Hypertension	36 (36%)	38	24	42	30
Dizziness on standing	26 (26%)	60 **	32	34	24
Fainting on Standing	10 (10%)	60	40	38	24
Menstrua	14 (14%)	50	38	38	22
Postmenstrual	30 (30%)	42	26	40	24
Post menopausal	50 (50%)	36	22	44	28
Preoperative anxiety	40 (40%)	40	28	38	22
Previous PONV	35 (35%)	64 **	42 **	30	18
Motion sickness	27 (27%)	48	32	36	20
Non smoking	62 (62%)	46 *	28	32	18
Postoperative opioids	69 (69%)	52 **	30 *	24	16
Apfel's risk score > 2	64 (64%)	50 *	34 *	18	12

Incidences of risk factors in n(%). Incidences of PONV (PONV > VAS 4) and vomiting within 24 hours given in n% with (=YES) and without (=NO) the risk factor *P< 0.05; **P< 0.001

Incidenza dei fattori di rischio in %. Incidenza di PONV (PONV > VAS 4) e vomito nelle 24 ore in % con (=YES) e senza (=NO) fattore di rischio per *P< 0.05; **P< 0.001.

league (14) assumed also that anxiety in the preoperative holding area has no predictive value for the occurrence of postoperative nausea and vomiting.

3. the relation between changes in sex hormones and the occurrence of orthostatic dysfunction. During menstrual cycle changes in hormonal level could influence autonomic regulatory mechanisms. Oestrogen hormonal level followed a classical two-peak response with elevated level on days 9-14 and 21-25 while progesterone hormonal level increases exponentially from 9-14 to days 21-25 (15). During the period of high oestrogen level women are relatively insensitive to the vasoconstrictor

l'immediato e tardivo periodo postoperatorio una maggiore incidenza di PONV (P > 0.001) (tabella 3).

Discussione

Nello studio è stato rilevato che il rischio, immediato (0-2 h) e tardivo (3-24 h), di nausea e vomito dopo chirurgia dell'orecchio medio, aumenta significativamente nelle donne con precedenti patologici dell'ortostatismo. Ci sono parecchi fattori responsabili di ciò:

1. l'inadeguato riempimento volemico preoperatorio che probabilmente predispone ad un'instabilità emodinamica e a turbe dell'ortostatismo.

action of norepinephrine and also oestrogen replacement therapy reduces the vasoconstrictor response to norepinephrine in peri-menopausal women ⁽¹⁶⁾.

In spite of that in this study we found no relation between menstrual cycle and the occurrence of orthostatic dysfunction and the incidence of PONV. Minson and colleague ⁽¹⁶⁾ also stated that hormonal fluctuation that occur during normal menstrual cycle may alter sympathetic outflow but not transduction of sympathetic activity into vascular resistance. Cooke and colleague ⁽¹⁵⁾ also found that beat to beat vagal-cardiac regulation does not change over the course of the normal menstrual cycle.

The study has demonstrated that there is strong relation between preoperative orthostatic dysfunction and the incidence of early and late PONV after middle ear surgery. We revealed that orthostatic dysfunction is a significant independent predictor of PONV. We conclude that patients with preoperative orthostatic dysfunction have increased of early and late PONV.

References

1. Watch MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anaesthesiology* 1992; 77: 162-184.
2. Palazzo MG, Strunin L. Anaesthesia and emesis 1. Etiology *Can. Anaesth. Soc. J.* 1984; 178-87.
3. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting *Eur J Anaesthesia.* 1992 (Suppl. 6): 25-31.
4. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: A model for risk assessment. *Br. J. Anaesth.* 1993; 70: 135-140.
5. Haigh CG, Kaplan LA, Durham JM, Dupeyron JP, Harmer M, Kenny GN. Nausea

2. l'ansietà preoperatoria fa aumentare le catecolamine circolanti ma la continua esposizione a questi alti livelli di catecolamine nel siero porta a una diminuzione dell'attività delle cellule ad ulteriori stimolazioni (fenomeno di desensibilizzazione) ⁽¹³⁾ ma nello studio non è stata riscontrata alcuna relazione tra ansietà preoperatoria e incidenza di PONV. Wang e coll. ⁽¹⁴⁾ hanno ritenuto che l'ansietà nel periodo preoperatorio non ha valore predittivo per la comparsa di nausea e vomito postoperatorio.

3. la relazione tra variazioni ormonali e la comparsa della patologia ortostatica. Durante il ciclo mestruale, il livello ormonale può influenzare i meccanismi di controllo del sistema autonomo. Il livello ormonale di estrogeni aumenta esponenzialmente e raggiunge i picchi più elevati tra il 9-14 e 21-25 ⁽¹⁵⁾. Durante il periodo di alto livello di estrogeni, le donne sono meno sensibili all'azione vasocostrittrice della noradrenalina e la terapia con estrogeni riduce la risposta alla noradrenalina nelle donne durante il periodo peri meno pausa ⁽¹⁶⁾.

Nonostante queste osservazioni, nello studio non sono state trovate correlazioni tra ciclo mestruale e comparsa di patologia da ortostatismo e incidenza di PONV. Minson e coll. ⁽¹⁶⁾ hanno rilevato che le fluttuazioni ormonali che si presentano durante il ciclo mestruale possono alterare la risposta simpatica ma non la trasduzione dell'attività simpatica rispetto alle resistenze vascolari. Cooke e coll. ⁽¹⁵⁾ hanno riscontrato che la regolazione cardiaca vagale non muta nel corso del normale ciclo mestruale.

Nel presente studio è stato rilevato che c'è un'importante relazione tra patologia ortostatica preoperatoria e incidenza

- and vomiting after gynaecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence *Br J Anaesth* 1993; 71: 517-22.
6. Cohen MM, Duncan PG, Deboer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factor for nausea and vomiting. *Anaesth. Analg* 1994; 78: 7-16.
 7. Kkoivuranta M, Laara É, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-449.
 8. Apfel CC, Greim CA, Haubitz _, Gaepfert C, Usadet J, Sefrin P, Roewer N. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta. Anaesthesiol. Scand* 1998; 42: 495-450.
 9. Palazza M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: A model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993; 70: 135-140.
 10. Apfel CC, Laara É, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesiology* 1999; 91: 693-700.
 11. Nakagawa h, Ohashi N, Kanda K, Watanable. Autonomic nervous system disturbance as etiological background of vertigo and dizziness. *Acta Otolaryngol (suppl)* 1993; 504: 130-133.
 12. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D. The visual analog scale effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients anaesthetic concerns. *Anaesth Analg* 2000; 90: 706-712.
 13. Marty J, Niimier M, Rocchiccioli C, Mantz, Luscombe F, Henzel D, Loiseau A, Demonts JM. B-adrenergic receptor function is acutely altered in surgical patients. *Anaesth Analg* 1990; 71: 1-8.
 14. Wang Sm, Kain ZN. Preoperative anxiety and postoperative nausea and vomiting in children: is there an association. *Anaesth. Analg* 2000 Mar; 90 (3): 571-575.
 15. Cooke WH, Ludwig DA, Hogg PS, Eckberg DL, Convertino VA. Dose the menstrual cycle influence the sensitivity of vagally mediated baroreflexes. *Clin Sci* 2002 June 102 (6): 639-644.
 16. Minson CI, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation* 2000 Feb 29; 101 (8): 862-868.
- precoce e tardiva di PONV dopo chirurgia dell'orecchio medio. È stato anche dimostrato che la patologia ortostatica è un significativo predittore di PONV. In conclusione si può affermare che le pazienti con precedente patologia ortostatica hanno un incidenza precoce e tardiva di PONV.

Sedazione endovenosa con Propofol in un gruppo di pazienti pediatrici sottoposti a broncoscopia flessibile

Evaluation of Propofol sedation in a group of pediatric patients undergoing flexible bronchoscopy procedure

LUCA TORTOROLO, LUIGI VIOLA, ARIANNA LANGER,
GIANCARLO POLIDORI

Terapia Intensiva Pediatrica- Istituto di Pediatria, Università Cattolica di Roma

Riassunto. – La broncoscopia flessibile è una procedura diagnostica e terapeutica sempre più utilizzata in età pediatrica che richiede però un'adeguata analgesia e sedazione. *Obiettivi:* Valutare efficacia e maneggevolezza dell'uso del propofol come agente sedativo in una specifica popolazione pediatrica. *Metodi:* In questo studio sono stati arruolati pazienti pediatrici, inclusi bambini con età inferiore ai tre anni, che dovevano essere sottoposti a broncoscopia flessibile in respiro spontaneo. *Risultati:* Tutte le broncoscopie sono state eseguite con successo e per raggiungere un adeguato livello di sedazione iniziale è stata utilizzata una dose media di propofol di 1,2 mg/kg. La riduzione della pressione sistemica è stata ben controllata con la semplice infusione di liquidi. Abbiamo registrato un caso di pneumotorace iperteso. *Conclusioni:* Il propofol si è rivelato un efficace farmaco sedativo per la nostra popolazione pediatrica che doveva essere sottoposta a broncoscopia flessibile. Il suo uso va ristretto ad ambienti in cui si possa eseguire un monitoraggio continuo dei parametri vitali.

Parole chiave: propofol, età pediatrica, broncoscopia.

Abstract. – Flexible bronchoscopy has become an useful diagnostic and therapeutic procedure in pediatric age during spontaneous breathing, requiring only light analgesia and mild sedation. *Objectives:* Evaluation of efficiency, safety and efficacy of I.V. Propofol administration as sedative agent in a population of pediatric patients. *Methods:* We selected in this study a population of pediatric patients, including children under 3 years of age, undergoing flexible bronchoscopy during spontaneous breathing. *Results:* Bronchoscopy was completed successfully reaching an adequate sedation level with a

Indirizzo per la richiesta di estratti

Address for reprints

LUCA TORTOROLO

Department of Pediatric, Pediatric Intensive Care Unit

Policlinico A. Gemelli Largo A. Gemelli 8 - 00168 Roma - Italy

E-mail: tortus.l @katamail.com

mean induction dose of 1.2 mg/kg of Propofol. Decreases of blood pressure were well controlled with I.V. fluid infusions. One case of hypertension pneumothorax was registered. *Conclusions:* Propofol may be an effective drug for sedation in pediatric patients undergoing flexible bronchoscopy procedure. It is considered safe only in a monitored environment.

Key words: propofol, pediatric age, bronchoscopy.

Introduzione

La broncoscopia flessibile è una procedura diagnostica e terapeutica sempre più usata in pediatria. Essa è usualmente eseguita durante la respirazione spontanea e necessita di anestesia locale, leggera analgesia ed un'adeguata sedazione (1).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati in letteratura un numero sempre maggiore di studi relativi all'uso del propofol endovenoso come sedativo in età pediatrica (2-5). Il suo rapido tempo d'azione e la sua breve emivita unita alla scarsa depressione respiratoria ai dosaggi più bassi (5-6), ne fanno un farmaco teoricamente molto utile per qualsiasi procedura di sedazione pediatrica da eseguire in respiro spontaneo. Fino ad oggi sono stati pubblicati solo pochi studi riguardo all'uso del propofol come sedativo in età pediatrica ed il suo uso è sconsigliato per bambini con età inferiore ai tre anni dalla Food and Drug Administration (FDA) (7). Ciò è dovuto alla mancanza di dati definitivi e di studi randomizzati che valutino l'efficacia e la sicurezza di questo farmaco nei bambini più piccoli. Ipotensione e depressione respiratoria sono i maggiori effetti collaterali ma usualmente sono limitati nel tempo e conseguenti all'uso dei dosaggi più elevati. A causa di ciò è sempre raccomandato un monitoraggio continuo dei parametri con la supervisione di uno staff sanitario esperto (2, 8). In questo studio abbiamo valutato l'effi-

Introduction

Flexible bronchoscopy has become a useful diagnostic and therapeutic procedure in children. It is usually performed during spontaneous breathing requiring only local anesthesia, light analgesia and mild sedation (1).

In the last years an increasing number of reports concerning the use of Propofol for intravenous (iv) sedation in pediatric age has been published (2-5). Its ultrashort time of action and half life with a relatively low rate of respiratory depression at lowest dosage (5-6) makes it a useful drug for procedural sedation with beneficial features for spontaneously breathing children. Till now, few reports about propofol sedation in pediatric patients have been published and the Food and Drug Administration (FDA) has not approved its administration in patients under 3 years of age (7). This decision has been adopted due to the lack of objective data and prospective randomized controlled trials evaluating efficiency, efficacy and safety of propofol in pediatric age.

Hypotension and central respiratory depression are the main side effects, but usually they are mild and time limited. Therefore, during its administration it is recommended to accurately monitor all vital signs under the supervision of skilled staff (2, 8).

In this study we evaluated the efficiency, safety and efficacy of I.V. propofol administration as sedative agent in a

cazia e la maneggevolezza del propofol come agente sedativo in una popolazione pediatrica, inclusi anche bambini con età inferiore ai tre anni, che dovevano essere sottoposti a broncoscopia flessibile in respiro spontaneo.

Metodi

Nel periodo tra Gennaio 2002 e Giugno 2003 abbiamo studiato tutti i pazienti pediatrici che dovevano essere sottoposti a broncoscopia flessibile senza anestesia generale. Tutte queste procedure sono state eseguite in respiro spontaneo presso il servizio ambulatoriale di broncoscopia del policlinico universitario "A. Gemelli" di Roma sotto la supervisione di due esperti intensivisti pediatri in servizio presso la terapia intensiva pediatrica del medesimo ospedale. Nelle procedure sono stati usati come broncoscopi pediatrici degli Olympus bf p10 e 3c20 con diametri esterni, rispettivamente di 2,8, 3,5 e 4,8 mm. Specificamente per la somministrazione del propofol è stato ottenuto un consenso informato.

I lattanti sono stati tenuti a digiuno nelle sei ore precedenti mentre i bambini più grandi nelle otto ore precedenti la procedura. I liquidi chiari sono stati permessi fino a due ore prima della sedazione. Sono stati monitorizzati in maniera continua frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione pulsatile di O₂, pressione arteriosa e stato neurologico. In tutti i pazienti si è posizionato un sicuro accesso venoso in cui sono stati infusi cristalloidi alla velocità di 24 cc/ora per la prevenzione dell'ipotensione e si è somministrato ossigeno tramite cannule nasali per la prevenzione dell'ipossia.

population of pediatric patients, including children under 3 years of age, undergoing flexible bronchoscopy during spontaneous breathing.

Methods

Between January 2002 and June 2003 we have studied all children undergoing flexible bronchoscopy without general anesthesia. All the procedures were performed in spontaneous breathing at the bronchoscopy service of the University Hospital of Rome "A. Gemelli" under the supervision of 2 pediatricians trained in Pediatric Intensive Care. Three different Olympus bf p10 and 3c20 pediatric bronchoscopes with external diameters of 2.8, 3.5 and 4.8 mm were used for the procedures. Parental informed consent was obtained for the administration of Propofol.

Clear fluid were allowed up to 2 hours before the procedure, while fasting was started 6 hours in infants and 8 hours in children before the procedure. Heart rate, respiratory rate, peripheral oxygen saturation and arterial blood pressure were monitored continuously together with the neurological status. An i.v. line was established in all patients and crystalloids were infused at 24 cc/kg/hr for prevention of hypotension. All patients received supplemental oxygen by nasal cannulae.

All patients received an analgesic premedication with fentanyl 1 μ g/kg i.v. followed by the administration of a bolus of propofol at the dose of 1 mg/kg. This later could be repeated at the same dose during the procedure in order to maintain an adequate level of sedation defined as: absence of movements, cough reflex and eyes opening at the

Tutti i pazienti hanno ricevuto una premedicazione analgesica con fentanyl 1 μ g/kg i.v. cui è seguita la somministrazione di un bolo di propofol al dosaggio di 1 mg/kg. Questa dose iniziale poteva essere ripetuta fino al raggiungimento di un adeguato livello di sedazione definito come: assenza di movimenti, riflessi della tosse ed apertura degli occhi all'inserzione del fibroscopio e durante l'esplorazione delle vie aeree. L'obiettivo era di terminare la broncoscopia con un adeguato livello di sedazione. Per ridurre il riflesso della tosse è stata utilizzata anche uno spray di lidocaina al 2% che era nebulizzata nelle vie aeree prima di passare attraverso la glottide, la carena e quindi alla biforcazione di ogni segmento bronchiale.

Si è valutato la dose totale, la dose per minuto, il tempo di induzione definito come il tempo intercorso dal primo bolo di propofol fino al raggiungimento di un adeguato livello di sedazione, il tempo di risveglio definito come il tempo intercorso (media \pm ds) dalla somministrazione dell'ultimo bolo di propofol ed il risveglio del paziente inteso come apertura degli occhi e vocalizzazione.

L'ipotensione è stata definita come una pressione sistolica sotto il 5° percentile x l'età. La depressione respiratoria è stata definita come la necessità di attuare una ventilazione con pallone e maschera per ovviare alla ipoventilazione, apnea, od ostruzione delle vie aeree con una riduzione della saturazione pulsatile dell'ossigeno <92% nonostante la somministrazione di O₂ a flusso libero in maschera.

Risultati

Nel periodo dello studio sono stati valutati 15 bambini con un età media di

insertion of the fiberscope and during the airways investigation. The aim was to complete the bronchoscopy with an adequate level of sedation.

Lidocaine 2% spray was nebulized in the airways before passing through the glottis, the carena and then at every bronchus segmentation.

We evaluated the total propofol dose, the dose per minute, the induction time defined as the time from administration of the first bolus of propofol to an adequate level of sedation, the recovery time defined as the time (mean \pm ds) from administration of the last bolus of propofol to child's awakening (able to open his eyes and vocalize). Hypotension was defined as a systolic blood pressure under the fifth percentile for age. Respiratory depression was defined as the need for bag-valve-mask ventilation due to airway obstruction, hypoventilation, apnea, and/or a decrease in arterial oxygen saturation <92% despite the administration of supplemental oxygen.

Results

In the study period we evaluated 15 children with a mean age of 5.2 years (range 1 month – 14 years). General characteristics of the population are reported in *table 1*. More than half of the studied population was under 3 years of age (66.6%). In all of them the bronchoscopy was completed successfully, reaching an adequate sedation level with a mean dose of 1.2 mg/kg of Propofol (*table 2*). The mean total Propofol dose used was 6.5 mg/kg in a mean time of 18 minutes; the mean recovery time was 24 min \pm 11. The mean arterial blood pressure showed a decrease of about 15%, but it was always controlled by increas-

5,2 anni (range 1 mese – 14 anni). Le caratteristiche generali della popolazione sono riportate nella *tabella 1*. Più della metà della popolazione studiata è risultata essere inferiore ai 3 anni di età (66,6%). In tutti i casi l'esame broncoscopico è stato portato a termine con successo raggiungendo un adeguato livello di sedazione ottenuto con una dose media di propofol pari a 1.2 mg/kg (*tabella 2*). La dose media totale di propofol è stata di 6.5 mg/kg in un tempo medio di 18 minuti. Il tempo medio di risveglio è stato di 24 minuti \pm 11. La pressione sistemica si è ridotta in media del 15%, ma non si sono avuti episodi di ipotensione aumentando l'infusione dei cristalloidi fino ad un massimo di 40 ml/kg/h. In un paziente si è dovuti ricorrere a manovre di rianimazione cardiopolmonare per la presenza di un pneumotorace iperteso ed è stato necessario il trasferimento in terapia intensiva pediatrica per il drenaggio pleurico in emergenza. Non si sono mai verificati episodi di apnea centrale.

TABLE 1. – *General characteristics of the population studied.*

Characteristic	% Patients	
Age (mean- range)	5.2 years (1 m-14 y)	
Weight (mean-range)	15 kg (3.5-50)	
Males/Females	9/6	60/40
Children < 3 y (n [^])	10	66.6
Foreign body (n [^])	4	26.6
Laringomalacia (n [^])	5	33.3
Atelectasia (n [^])	4	26.6
Tumors (n [^])	2	13.3
PICU patients (n [^])	7	46.6
Ward patients (n [^])	8	53.3

TABLE 2. – *Drug efficiency.*

Dosage	Mean dose (mg/kg)	Range (mg/kg)
Dose for adequate sedation level	1.2	0.4-5.3
Total dose	6.5	1-12
Dose/min	0.3	0.08-0.5

ing crystalloid infusion till a maximum of 40 ml/kg/h. No episodes of hypotension were recorded. One patient needed cardiopulmonary resuscitation due to hypertension pneumothorax; he was transferred to pediatric intensive care unit for emergency pleural drainage. No episodes of central apnea were recorded.

Discussion

Flexible bronchoscopy has become an indispensable tool in the diagnosis and therapy of respiratory diseases in infants and children. However there is no ideal agent able to provide anxiolysis and control behavior in a titratable manner and is devoid of side effects (1). Many sedatives or anesthetic agents are available to reduce procedure-related pain and anxiety; they are often used in combination regimens to increase efficiency, efficacy and safety. However, the disadvantages of most of them are the suppression of spontaneous ventilation, thoracic rigidity, nausea and delayed awakening.

Compared to other sedative agents, Propofol is an intravenously administered anesthetic with a rapid onset of action, easy titratable level of effect, antiemetic action and short half-life (6). For these reasons there has been an increasing use of propofol as sedative agent in many invasive procedures, also outside the operating room (2-5). There

Discussione

La broncoscopia flessibile è diventata una procedura indispensabile nella diagnosi e terapia di alcuni problemi respiratori dell'età pediatrica. Attualmente non esistono farmaci ideali per ottenere un'adeguata ansiolisi ed uno stato di quiete che sia facilmente titolabile nel tempo e che siano privi di effetti collaterali (1). In realtà esistono molti sedativi od agenti anestetici capaci di ridurre il dolore e l'ansia correlata alle procedure; questi sono spesso usati in associazione per aumentarne l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali. Ad ogni modo la maggior parte di questi farmaci riguarda la depressione del respiro spontaneo, la comparsa di rigidità toracica, nausea e prolungati tempi di risveglio. Il propofol, rispetto agli altri farmaci sedativi, è un anestetico endovenoso con un picco di azione molto rapido, una dose efficace minima facilmente titolabile, un'azione antiemetica ed una emivita molto breve (6). Per questi motivi è andato aumentando l'utilizzo del propofol come agente sedativo in molte procedure invasive anche fuori delle sale operatorie (2-5), ma esistono pochi studi pubblicati riguardo all'utilizzo del propofol come agente sedativo per procedure pediatriche ambulatoriali. Inoltre nonostante sia riportata una buona efficacia del farmaco in età pediatrica, esistono segnalazioni di una tendenza all'ipotensione con depressione cardiorespiratoria. Ciò però si è verificato solo per dosaggi più elevati e comunque gli episodi sono stati controllati facilmente (2,8).

Qualche autore ha riportato come effetto collaterale episodi di acidosi intrattabile, ma ciò è avvenuto dopo infusioni prolungate a dosaggi molto superiori a quelli usuali (7).

are few reports about the use of propofol as sedative agent in pediatric patients for ambulatory procedures. They always show a good efficiency and efficacy, but hypotension and cardiorespiratory depression are reported as recurrent events. However they are usually limited to a very short period of time and are easily controlled (2,8).

Some authors reported intractable acidosis as severe side effect of propofol but it only occurred after prolonged infusion at higher doses than usual (7).

In our study propofol showed high efficiency, safety and efficacy as sedative agent during flexible bronchoscopy carried out in ambulatory setting. Sixty percent of our patient was under 3 years of age but they did not show any differences compared to the older group. In all cases induction time was short, reaching a good level of sedation with low dosage. Sedation was well tolerated. All the procedures were completed and awakening was fast with a short time of discharge from the bronchoscopy service. None of the studied patients showed signs of discomfort such as vomiting, anxiety or prolonged unconsciousness.

In our population hypotension was the main side effect. However, it was controlled only by crystalloid infusion (20 ml/kg in 30 minutes) and no other therapy. Only one episode of respiratory failure occurred, due to pneumothorax; it should be considered a complication of endoscopy.

We conclude that propofol is a valid and safe sedative agent for flexible bronchoscopy in spontaneously breathing pediatric patients. In our study it was safely used in ambulatory setting and also in children under 3 years of age. An

Nel nostro studio il propofol si è dimostrato un farmaco efficace e maneggevole come agente sedativo durante procedure di broncoscopia flessibile eseguite ambulatorialmente, senza essere causa di rilevanti effetti collaterali. Il 60% dei nostri pazienti aveva un'età inferiore a 3 anni e non hanno dimostrato alcuna differenza rispetto ai pazienti più grandi in termini di efficacia e di effetti collaterali. In tutti i casi il tempo di induzione è stato breve e si è raggiunto un adeguato livello di sedazione con dei dosaggi bassi. La sedazione è stata sempre ben tollerata. Tutte le procedure sono state portate a termine ed il tempo di risveglio è stato breve con una rapida dimissione dall'ambulatorio di broncoscopia. Nessuno dei pazienti ha mostrato segni di discomfort come vomito, agitazione o prolungati stati di incoscienza.

L'ipotensione è risultato essere il maggior effetto collaterale anche se gli episodi riportati sono stati facilmente controllati con il semplice aumento dell'infusione di liquidi (20 ml/kg in 30 minuti). Il solo episodio di insufficienza respiratoria riportato si è verificato in seguito a pneumotorace che deve essere considerato come una complicanza legata alla broncoscopia e non alla sedazione.

Noi possiamo concludere che il propofol in questo studio si è dimostrato un farmaco sedativo efficace e sicuro permettendo l'esecuzione di broncoscopie in respiro spontaneo, in pazienti pediatriche anche di età molto piccola (< 3 anni), ed in ambiente ambulatoriale. Rimane comunque mandatorio un adeguato monitoraggio cardiopolmonare sotto la supervisione di personale esperto (9).

adequate cardiovascular and respiratory monitoring under the supervision of skilled staff is mandatory (9).

Bibliografia

1. J Raine JO Warner. Fiberoptic bronchoscopy without general anaesthetic. *Arch Dis Child* 1991; 66: 481-484.
2. JH Hertzog, JK Campbell, HJ Dalton, GJ Hauser. Propofol Anesthesia for invasive procedures in ambulatory and hospitalized children: experience in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 1999; 103(3): E30.
3. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Giamelli J, Grodin W, Cohn M, Sandoval C, Ozkaynak F, Kubal K, Nosetti M, Uman J, Visintainer P. Intravenous Anesthesia with Propofol for Painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hemat Oncol* 2001; 23: 290-293.
4. R Madan, I Kapoor, S Balachander, S Kathirvel, HL Kaul. Propofol as a sole agent for paediatric day care diagnostic ophthalmic procedures: comparison with halothane anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2001 Nov; 11(6): 671-677.
5. M. Reyle-Hahn, B. Niggemann, M. Martin, R. Streich, R. Rossaint. Remifentanyl and propofol for sedation in children and young adolescents undergoing diagnostic flexible bronchoscopy. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 59-62.
6. RJ Deegan. Propofol: a review of the pharmacology and application of an intravenous anesthetic agent. *Am J Med Sci* 1992; 304: 45-49.
7. G. Susla. Propofol toxicity in critically ill pediatric patients: show us the proof. *Crit care med* 1998; 26: 1959-1960.
8. Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit care med* 2002; 30: 1231-1236.
9. M.S. Murphy. Sedation for invasive procedures in paediatrics. *Arch Dis Child* 1997; 77: 281-286.

Primo caso italiano di stato vegetativo persistente dovuto a sindrome di Marchiafava Bignami: caso clinico e review della letteratura

First italian case of persistent vegetative state due to Marchiafava Bignami disease: case report and literature review

STEFANO SORIANO, GUIDO MINUTO, FRANCESCA SICLARI (*), GIUSI NOTO

Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione Ospedale "G. Iannelli" Cetraro, ASL 1 - Regione Calabria
(* *Studiante Tirocinante*)

Riassunto. – *Introduzione:* la Sindrome di Marchiafava Bignami (SMB) è conosciuta fin dal 1903, descritta per la prima volta, su casi autoptici, da due Autori italiani da cui ha preso il nome. Solo le recenti acquisizioni tecnologiche di neuroimaging hanno consentito la diagnosi in vita di tale sindrome. Fino ad oggi sono stati descritti circa 250 casi di SMB. Noi riportiamo quello che sembra essere il primo caso in Italia (una donna di 52 anni) di coma vegetativo persistente dovuto a SMB. L'analisi della letteratura scientifica internazionale tramite l'archivio di Medline, ha riportato un solo altro caso di SMB descritta in Italia da Ferracci et al nel 1999. Il caso da noi osservato ha assunto, tuttavia, aspetti clinici differenti e ha avuto una evoluzione verso lo stato vegetativo persistente (un solo altro caso di SMB evoluta in coma vegetativo è stato descritto da Logak et al. nel 1996). *Caso clinico:* la nostra paziente era una forte bevitrice da circa 20 anni. La sintomatologia esordì con alterazioni dello stato di coscienza rapidamente progredite in uno stato di coma associato ad insufficienza respiratoria che richiese intubazione e ventilazione meccanica. La TAC cerebrale senza mezzo di contrasto evidenziò, inizialmente, una lesione a carattere ischemico del centro capsulo-insulare dell'emisfero sinistro ed ipodensità del ginocchio e dello splenio del corpo calloso; coesisteva, inoltre, una marcata atrofia cerebrale. La Risonanza magnetica, nelle sequenze FLAIR, riportava la presenza di aree iperintense nel ginocchio e nello splenio del corpo calloso con probabile aspetto di demielinizzazione. Nessun'altra alterazione nel resto del parenchima cerebrale. *Conclusioni:* la SMB è una patologia rara e di difficile diagnosi. Una storia di etilismo cronico associato ad alterazioni neurologiche, non altrimenti spiegabili, dovrebbero indurre il sospetto di una possibile SMB. L'esecuzione di esami clinico-strumentali (specie TAC ed RMN) nelle prime fasi della malattia è importante al fine di individuare le alterazioni caratteristiche di tale sindrome e al fine di consentirne lo studio nelle varie fasi evolutive.

Parole chiave: patologia del corpo calloso, demielinizzazione, disturbi da alcolismo, malattie cerebrali, coma vegetativo persistente.

Indirizzo per la richiesta di estratti
Address for reprints

STEFANO SORIANO
Piazza Duomo, 10 - 97100 Ragusa
E-Mail: stefanosoriano@tin.it

Abstract. – *Introduction:* Marchiafava-Bignami Disease (MBD) has been recognized since 1903, but only recently it has become possible to diagnose it during life. To date, 250 MBD cases have been approximately described. We report the first Italian case of a patient (female, 52-years old) with chronic persistent vegetative state due to MBD. Analysis of the medical literature by using MEDLINE shows only one other case of MBD disease in Italy described in 1999 by Ferracci et al. However our case has a different clinical setting and evolved to chronic persistent vegetative state. We have found in Medline only one other case of MBD - described by Logak et al. in 1996 - that evolved into a chronic vegetative state. *Case report:* Our patient was female, a hard alcoholic drinker for 20 years. She abruptly presented an altered state of consciousness with progressive evolution to coma associated with respiratory insufficiency that required intubation and mechanical ventilation. The cerebral CT without intravenous contrast medium showed a probable ischemic lesion in the capsule-insularis center of left hemisphere, hypodensity in the genu and the splenium of the corpus callosum and marked cortical atrophy. With the MRI, in the FLAIR sequences, hyperintense areas appeared in the genu and the splenium of corpus callosum, which means probable demyelization. No other signal alteration was observed in the rest of cerebral parenchyma. *Conclusions:* MBD is a rare pathology with difficult diagnosis and with extremely varying prognosis. A history of chronic alcoholism associated with neurological disorders, not otherwise explainable, should raise suspicion for a possible MBD. The execution of clinical-instrumental examinations (CT and MRI), in the first phases of the illness, is important to discover the characteristic alterations and to follow the evolution of the disease.

Key words: corpus callosum pathology, demyelinating diseases, alcohol-related disorders, brain diseases, persistent vegetative state.

Introduzione

La sindrome di Marchiafava-Bignami (SMB) è una rara patologia, che si manifesta in pazienti etilisti cronici, caratterizzata da un ampio spettro di sintomi neurologici associati a lesioni di specifiche strutture encefaliche tra cui quella maggiormente, e caratteristicamente, coinvolta è il corpo calloso ⁽¹⁾ (*Figura 1*). Fu descritta per la prima volta da Ettore Marchiafava ed Amico Bignami su un caso autoptico di un paziente forte bevitore di vino ⁽²⁾. L'ampia varietà di segni e sintomi con cui tale sindrome si può presentare rende conto della difficoltà di diagnosi e della possibilità di confusione con patologie neurologiche di più comune riscontro. Fino all'avvento delle moderne tecniche di imaging neuro-assiale (TAC-RMN) la diagnosi di tale sindrome era quasi esclusivamente autoptica ⁽³⁾. L'avvento della TAC e specialmente della RMN ha reso

Introduction

Marchiafava Bignami Disease (MBD) is a rare pathology that occurs in alcoholic chronic patients. It is characterized from a wide neurological range of symptoms, which are the result of injuries in specific cerebral structures; the typical anatomic locus involved in MBD is the corpus callosum (*Figure 1*) ⁽¹⁾. It was first described in an Italian Chianti drinker by Ettore Marchiafava and Amico Bignami ⁽²⁾. The variety of signs and symptoms makes difficult the differential diagnosis with other neurological pathologies of common occurrence. Until the advent of the neuro-axial imaging technologies (computerized tomography, CT – magnetic resonance imaging, MRI), the diagnosis of such syndrome was exclusively autoptical ⁽³⁾. The introduction of the CT and especially of the MRI has allowed the observation during life of the characteristic

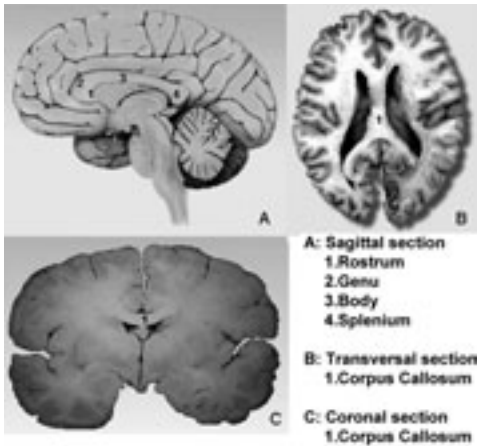


Fig. 1 – Corpo calloso in varie sezioni anatomiche / Corpus callosum in various anatomical sections.

possibile l'osservazione in vita delle caratteristiche lesioni associate a tale patologia. La diagnosi di sindrome di Marchiafava Bignami è dunque, prima di tutto, una diagnosi clinica basata sulla storia di etilismo cronico e sull'osservazione di segni e sintomi (evidenziabili tramite test neuro-psicologici quali il "Goldman perimeter test" o l'OCTOPUS")⁽⁴⁾ correlati alla patologia del corpo calloso. La conferma della diagnosi di SMB è però affidata agli esami di neuroimaging che sono in grado di individuare le caratteristiche lesioni della sindrome e di seguirne l'evoluzione nel tempo. L'utilizzo di ulteriori esami (EEG, potenziali evocati⁽⁵⁾, PET, SPEC, SPECT) hanno un'utilità limitata ai fini diagnostici, sebbene contribuiscano al chiarimento delle alterazioni neuro-fisiologiche che si verificano nella SMB.

Rimangono tuttora oscuri i precisi meccanismi etiopatogenetici della sindrome. La quasi costante correlazione con una storia di etilismo cronico indica

injuries associated with such pathology. The diagnosis of Marchiafava Bignami Disease is therefore a clinical diagnosis that is based on the history of chronic alcoholism and on signs and symptoms (discoverable through neuro-psychological tests like the "Goldman perimeter test" and the "OCTOPUS")⁽⁴⁾ related to the pathology of the corpus callosum. However, the confirmation of the MBD diagnosis is carried out by neuroimaging examinations that show the characteristic lesions and follow the evolution. The use of further examinations (EEG, evoked potentials⁽⁵⁾, PET, SPEC, SPECT) has a limited usefulness in diagnosis, even though they may contribute to the explanation of the neurophysiological alterations that occur in MBD. The precise pathogenetic mechanisms of the syndrome remain still obscure. Considerable importance is attributed to alcohol, as a toxic agent for cerebral cells: actually, most of the patients has a history of chronic alcoholism⁽⁶⁾. The chronic state of malnutrition⁽⁷⁾ (especially of vitamins⁽⁸⁾ and oligoelements) and the metabolic alterations of frequent occurrence in chronic alcoholic patients are thought to play a role. Increasing importance is given to cobalamin (vitamin B12) and folic acid (Vitamin B9) deficiency. Such vitamins participate in the synthesis of methionine from homocysteine. Methionine is a necessary substratum for the formation of choline and phospholipids containing choline (e.g. during the basic methylation of myelin proteins). In fact, adenosine-cobalamin is necessary for the conversion of methylmalonyl-CoA in succinyl-CoA. The deficiency of these factors determines intracellular accumulation of methylmalonyl-CoA and of its

il probabile ruolo dell'alcool quale agente tossico sulle cellule cerebrali (6). Una certa importanza è stata anche data allo stato di malnutrizione cronica (7) (specie di vitamine (8) e di oligoelementi) e alle alterazioni metaboliche di frequente riscontro nei pazienti etilisti cronici. Un certo ruolo potrebbe essere svolto dalla carenza di cobalamina (vitamina B12) e di folati. Tali vitamine partecipano alle reazioni di formazione della omocisteina in metionina, substrato necessario per la formazione di colina e fosfolipidi contenenti colina, come nel caso della metilazione delle proteine basiche della mielina. Inoltre l'adenosilcobalamina è necessaria per la conversione di metil-malonil Coenzima A (CoA) in succinil CoA. La carenza di quest'ultimo fattore provoca l'accumulo nei tessuti di metilmalonil CoA e del suo precursore, il propionil CoA; ne consegue la sintesi e l'incorporazione nei lipidi neuronali di acidi grassi non fisiologici, contenenti un numero anomalo di atomi di carbonio. Tali alterazioni biochimiche potrebbero contribuire all'instaurarsi della demielinizzazione e del conseguente danno anatomico-funzionale.

precursor, the propionyl-CoA; the consequent use of these molecules in the synthesis of neuronal lipids, leads to production (and incorporation in the cerebral cells), of non physiological phospholipids which contain a non normal number in carbon's atoms. Such biochemical alterations could determine the demyelization and the consequent functional damage. Furthermore, an important pathogenetic role could be carried out from autoimmune mechanisms (Figure 2). The anatomic and pathological evolution of the MBD indicates the presence of an acute phase, characterized from edema and demyelization in the corpus callosum and other cerebral structures possibly involved. This stage is usually followed by a sub-acute and chronic phase in which the acute inflammatory injury consolidates into sclerotic-cystic areas.

The size of the lesions is generally linked with the gravity of the clinical presentation, going from light neurological deficits, referable to anatomic and functional alterations in the corpus callosum, to a state of coma with various alterations of vigilance and conscience.

The first state of the lesions is characterized by the presence of edema and demyelization in genu and splenium. At this stage, edema can be observed in white substance of frontal and parietal lobes, as well in oval centrum (9, 10). Follows a phase of necrosis of involved structures with formations of cysts in whose walls are found macrophages and astrocytes containing massive deposits of hemosiderin (11). Diffuse cortical damage, like laminar sclerosis, and lacunae have been described in cerebral ganglia and pons (12). Ma et Chen have observed dystrophic alterations in the

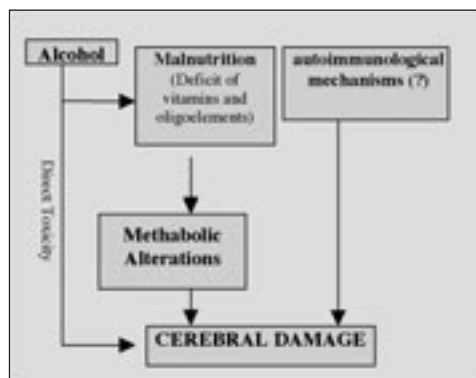


Fig. 2 – Meccanismi etiopatogenetici della SMB / Etio-pathogenetic mechanisms of the MBD.

Infine un importante ruolo etio-patogenetico potrebbe essere svolto da meccanismi immunologici su base auto-immunitaria (Figura 2).

L'evoluzione anatomico-patologica delle lesioni associate a SMB indica la presenza di una fase acuta caratterizzata da edema e demielinizzazione delle aree cerebrali interessate, seguita da una fase sub-acuta e cronica in cui le lesioni infiammatorie acute tendono a consolidarsi in aree sclerotico-cistiche.

L'entità delle lesioni è in genere correlabile alla gravità delle manifestazioni cliniche, andando da lievi deficit neurologici, riconducibili ad alterazioni anatomofunzionali specie del corpo calloso, ad uno stato di coma con varia compromissione dello stato di vigilanza e di coscienza.

Lo stato iniziale delle lesioni è caratterizzato dalla presenza di edema e demielinizzazione a carico del corpo calloso, specie ginocchio e splenio. Può associarsi edema a livello della sostanza bianca dei lobi frontali, parietali e del centro ovale (9, 10). Segue una fase di necrosi delle strutture interessate con formazioni di cisti nelle cui pareti si trovano macrofagi e astrociti contenenti massivi depositi di emosiderina (11). Sono state descritte anche lesioni corticali diffuse a tipo sclerosi laminare e lacune a livello dei gangli della base e del ponte (12). Ma et Chen hanno osservato alterazioni distrofiche a carico dell'astroglia nel core del corpo calloso con fibre Rosenthal-like e astrociti di tipo Alzheimer, mentre a livello della subpia e del sub-ependima delle stesse strutture era presente astroglia di tipo reattivo (13). La presenza di astroglia reattiva e astroglia distrofica nel contesto della medesima struttura anatomica hanno

astroglia of the core of the corpus callosum with Rosenthal-like fibers and Alzheimer-type astrocytes, while in the subpia and the sub-ependyma of the same structures they observed the presence of reactive astroglia (13). The presence, at the same time, of reactive and dystrophic astroglia in the same anatomical structure has induced Ma et Chen to hypothesize that the same type of metabolic insult can create different responses in subtypes of astrocytes in the same anatomical locus. Such observation suggests the probable involvement of metabolic alterations in the pathogenesis of MBD. A state of diffuse cerebral atrophy, especially frontal, with amplification of the supratentorial ventricular spaces is often observed in MBD (5).

The EEG does not show any characteristic alterations that could lead to suspect MBD; in general EEG alterations are not specific and do not achieve the goals of a diagnosis of MBD, contributing only to disclose some functional sufferings of the syndrome. Komsuoglu et al. have studied the auditory and visual evoked potentials in a case of MBD. They reported non-specific alterations of the auditory potential (non specific abnormality of the N4 component in the caudal region of the pons), a delay in the visual potential to the "flash-stimulation", and normal "pattern reversal responses" (5). However, the information obtainable with the modern techniques of neuroimaging is of fundamental importance, allowing the diagnosis in life of MBD.

The CT shows in the acute phase the presence of areas of hypodensity in the corpus callosum and the other cerebral structures possibly involved, while it is

indotto gli Autori ad ipotizzare che lo stesso tipo di insulto metabolico possa dare origine a differenti risposte in sub-tipi di astrociti appartenenti al medesimo locus anatomico. Tale osservazione indica il probabile coinvolgimento di alterazioni metaboliche nella etio-patogenesi della SMB. Di frequente riscontro anatomopatologico nella SMB è uno stato di atrofia cerebrale diffusa, specie frontale, con ampliamento degli spazi ventricolari sopratentoriali (5).

L'EEG non dimostra alterazioni caratteristiche che possano far pensare alla SMB; in generale le alterazioni dell'EEG sono aspecifiche e non hanno significato ai fini di una diagnosi di SMB pur contribuendo a svelare alcune sofferenze funzionali riscontrabili nella sindrome. Komsuoglu et al. hanno studiato i potenziali evocati uditivi e visivi in un caso di SMB riportando un'aspecificità delle alterazioni osservate a carico dei potenziali uditivi (anormalità non specifiche della componente N4 nella regione caudale del ponte), un ritardo nei potenziali visivi alla "flash-stimulation" ed una normalità nelle "pattern reversal responses" (5). Di fondamentale importanza sono le informazioni ottenibili con le moderne tecniche di neuroimaging che consentono la diagnosi in vita della SMB.

La TAC dimostra nella fase acuta la presenza di aree di ipodensità al livello del corpo calloso e delle altre strutture cerebrali eventualmente coinvolte, mentre è generalmente negativa nella fase cronica (Tabella 1).

La risonanza magnetica mostra aspetti differenti tra la fase acuta e la fase cronica. I reperti tipici sono rappresentati, in fast spin echo, da lesioni iperintense T1-pesate ed ipointense T2-pesate. In

generalmente negative in the chronic phase (Table 1).

The MRI shows different aspects between the acute phase and the chronic phase. The typical findings are represented, in fast spin echo, by hyperintense T1-weighted lesions and hypointense T2-weighted. In Fluid Attenuated Inversion Recovery Images (FLAIR) the lesions appear hyperintense (Table 2).

Recently, Heinrich A. et al. reviewed the literature on clinical and radiological features in 50 cases of MBD diagnosed in vivo since 1985. They suggest the differentiation of two clinic-radiological subtypes:

- Type A is characterized by major impairment of consciousness, T2-hyperintense swelling of the entire corpus callosum on early MRI and poor outcome.

- Type B shows at most slight impairment of consciousness, partial callosal lesions on MRI and a favorable outcome (14).

TABLE 1. - Aspetti TAC della SMB/CT modifications in MBD.

Acute stage	<ul style="list-style-type: none"> - Enhancement of the corpus callosum in the early stage by intravenous contrast medium (Caparros, 1994) (32) - Narrow hypodense area symmetrically localized just anterior to the frontal horns of the lateral ventricles corresponding to the genu of the corpus callosum (Lopez Arlandis, 1990) (33) - Large symmetrical bilateral hypodense areas in the hemispheric white substance (more marked posteriorly and independent of the corpus callosum). Linear hypodensity in front of and medial to the frontal ventricles horns (Bourrat, 1984) (10) - Subtle hypodensity in the splenium (Tobita, 1997) (34)
Chronic stage	<ul style="list-style-type: none"> - Usually normal

Fluid attenuated inversion recovery images (FLAIR) le lesioni appaiono iperintense (Tabella 2).

Recentemente Heinrich A. et al. hanno analizzato gli aspetti clinici e radiologici presenti in 50 casi di SMB pubblicati dal 1985. Essi suggeriscono la classifi-

The Positron Emission Tomography (PET) with [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose have shown a reduction of cerebral metabolism in the frontal-temporal-parietal-occipitals associative areas, in orbital gyri and in thalamus (15, 16).

TABLE 2. – Aspetti alla RMN in corso di SMB/RMI aspects of MBD.

Author	Year	Description of MRI
Chang (35)	1992	Diffuse swelling of the corpus callosum in the acute stage for oedema and demyelination. In chronic stage focal hypointensity on T2-weighted images.
Falangola (36)	1992	Demyelination of corpus callosum and posterior commissures.
Canaple (8)	1992	T2-weighted images high intensity signals in the corpus callosum.
Caparros (32)	1994	Gadolinium uptake in both the genu and splenium of corpus callosum.
Logak (26)	1996	Central atrophy of corpus callosum with axial band.
Tobita (34)	1997	In the acute stage T2-weighted MR images revealed apparent high signal intensity of the splenium and the central portion of the corpus callosum. T2-weighted MR images obtained three weeks after admission revealed dramatic resolution of imaging abnormalities, with only faint high signal intensity remaining in the splenium.
Ferracci (20)	1999	Fast spin echo MRI showed all lesions were hyperintense in T1-weighted images and hypointense in T2-weighted. Fluid attenuated inversion recovery images revealed that periventricular lesions had a hypointense core surrounded by a hyperintense rim. Callosal lesions were still hyperintense.
Yamamoto (37)	2000	Spin-echo (SE) magnetic resonance imaging (MRI) at the acute phase showed normal signal areas in the central layer of the corpus callosum (CC), although the intensity of these areas revealed abnormal hyperintensity on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). On follow-up SE MRI at the late phase, the central layer of the CC showed fluid-like intensity. On FLAIR MRI, the lesions of the CC turned into hypointense cores surrounded by hyperintense rims indicating central necrosis and peripheral demyelination. Degenerative changes of the CC in MBD were clearly demonstrated by FLAIR MRI.
Kohler (17)	2000	Moderate atrophy of anterior callosal regions and severe atrophy of posterior callosal regions in the setting of cortical and subcortical atrophy.
Kikkawa (30)	2000	High signal intensity in the corpus callosum.
Maki (7)	2001	The splenium of the corpus callosum showed symmetrically low-intensity area in T1 WI and high-intensity area in T2 WI.
Kawarabuki (38)	2003	Focal lesion at the genu of the corpus callosum Multiple lesions in bilateral frontoparietal subcortical white matter. These lesions demonstrated similar intense MRI signals as the corpus callosum.

cazione della SMB in due sottotipi clinico-radiologici:

– Tipo A: caratterizzato da un maggiore coinvolgimento dello stato di coscienza, rigonfiamento T2-iperintenso dell'intero corpo calloso nelle precoci RMN e prognosi infausta.

– Tipo B: lieve coinvolgimento dello stato di coscienza, parziale interessamento del corpo calloso, e prognosi favorevole (14).

La Tomografia ad Emissioni di Positroni (PET) con [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ha dimostrato una riduzione del metabolismo cerebrale nelle aree associative fronto-temporo-parieto-occipitale, nel giro dell'orbita e nel talamo (15, 16).

Kohler ha riportato una riduzione del metabolismo del glucosio, più pronunciata a livello subcorticale e nelle regioni frontali (17).

L'uso della SPET ha consentito di dimostrare una simmetrica riduzione ai due emisferi del flusso cerebrale (18, 19). Infine la SPECT non ha dimostrato l'esistenza di aree di ipoperfusione focale (20).

La sintomatologia riscontrabile in corso di SMB dipende dall'estensione e dalla localizzazione delle lesioni encefaliche. L'esordio della malattia è generalmente acuto con segni e sintomi di compromissione del SNC riscontrabili frequentemente in altre condizioni patologiche (ischemie cerebrali, stati tossicoinfettivi, demenze, ecc.). Ciò rende conto della difficoltà di diagnosi differenziale sul solo dato clinico-anamnestico. Il paziente può manifestare sindromi demenziali, alterazioni psichiche (disturbi della coscienza, perdita di memoria a breve e/o lungo termine, disorientamento, disturbi della personalità, rap-

Kohler has reported a reduction of glucose metabolism, more pronounced in subcortical and frontal regions (17).

The SPET analysis has shown a symmetrical reduction of the cerebral flow in the two hemispheres (18, 19). Finally the SPECT has not shown the existence of areas of focal hypoperfusion (20).

The symptoms of MBD depend on the extension and localization of the encephalic lesions. The onset of illness is frequently acute, generally with signs and symptoms of Central Nervous System (CNS) involvement that can be observed in more common pathological conditions (cerebral ischemia, toxicosis and cerebral infections, dementia, etc.).

This results into a difficulty in performing a differential diagnosis exclusively on the clinical anamnestic data. The patient can present with dementia syndrome, psychic alterations (consciousness impairment, loss of brief and/or long term memory, disorientation, personality changes, raptus nervorum, etc.), motility and/or sensibility symptoms (tremors, fatigue, spasms, aphasia, apraxia, pyramidal syndromes, tetraplegia, etc.).

Instead, the signs and symptoms related to "pathology of the corpus callosum" (disconnection of the two hemispheres) are typical enough, like apraxia of the left hand (or not dominant).

In *Table 3* we report a list of signs and symptoms found in other cases of MBD described in literature. The syndrome can have different evolutions, going from the complete "restitutio ad integrum" (benign forms) (21) to death (malign forms). The acute phase can be followed by a chronic phase characterized by neurological alterations due to

TABLE 3. – *Segni e Sintomi in corso di SMB / Signs and symptoms in MBD.*

Author	Year	Description symptoms
Lhermitte ⁽³⁹⁾	1977	Hand anomia, left-sided apraxia, left-hand agraphia, and left-sided pseudoextinction to both visual and tactile stimuli. In two cases, there was a left-ear extinction on a dichotic listening test.
Lechevalier ⁽¹²⁾	1977	Anomia to pictures projected tachistoscopically to the left visual field, disturbances in the transfer of somaesthetic information, left sided ideomotor apraxia with agraphia, right sided dyscopia, and ideational apraxia especially marked in the right visual field.
Barbizet ⁽⁴⁰⁾	1978	Left visual and tactile anomia, difficulty of a limb to imitate postures presented in the contralateral visual half-field, constructional apraxia of the right hand, agraphia of the left hand, left auditive extinction in the dichotic test, difficulty in responses of the left limbs to verbal orders.
Shiota ⁽⁴¹⁾	1989	Psychic symptoms, such as clouding of consciousness, mnemonic disorders and disorientation, or various frontal lobe symptoms, such as change in personality, raptus nervorum, dysphemia, pyramidal signs and astasia-abasia.
Canaple ⁽⁸⁾	1992	Agraphia with the left hand and mild dementia.
Chang ⁽³⁵⁾	1992	Dysarthria and confusion.
Humbert ⁽¹⁸⁾	1992	Unilateral ideomotor apraxia. Agraphia. Broca's Aphasia.
Izquierdo ⁽³⁾	1992	Disorientation. Episodes of agitation. Confusion. Mutism. Hallucinations.
Kamaki ⁽⁴⁾	1993	Signs of interhemispheres disconnection. Cross homonymous hemianopia. Cross neglect emispatial. Left homonymous hemianopia with the right hand and vice versa, left homonymous hemianopia, right homonymous hemianopia with either hand.
Berek ⁽⁴²⁾	1994	Left apraxia caused by two lesions in the rostral area, and left hemidyslexia related to a large splenial lesion.
Caparros-Lefebvre ⁽³²⁾	1994	Persistent confusion and a disconnection syndrome, constructional apraxia, left agraphia, spatial acalculia.
Kalckreuth ⁽⁴³⁾	1994	Left-sided apraxia, poor bimanual coordination in specific laboratory tests, and deficits in the interhemispheric transfer of somaesthetic information.
Nicoli ⁽²⁷⁾	1994	Balint's syndrome, interhemispheric disconnection syndrome.
Ferracci ⁽²⁰⁾	1999	Mutism, impaired comprehension of spoken language, alexia, and right-handed agraphia, left-handed deficit of constructional ability and agraphia.
Kikkawa ⁽³⁰⁾	2000	Acute confusional state with prominent rigidity of all extremities.
Helenius ⁽²¹⁾	2001	Confusion, dysarthria.

tus nervorum, ecc.) associate a disturbi della motricità (tremori, affaticabilità, spasticità, afasia, apraxia, sindromi piramidali, plegie ai quattro arti, ecc.) e/o sensibilità.

the chronic persistence (cystic necrosis) of the inter-hemispheric disconnection or to lesions in other encephalic structures. Described in literature, moreover, are the possibility of recidivating ⁽²²⁾

Abbastanza tipici sono, invece, segni e sintomi clinici da “patologia del corpo calloso” (disconnessione dei due emisferi) quali l’aprassia della mano sinistra (o non dominante). Nella *tabella 3* riportiamo un elenco di segni e sintomi riscontrati in altri casi di SMB descritti in letteratura. La malattia può avere diverse evoluzioni andando dalla completa restitutio ad integrum (forme benigne) ⁽²¹⁾ al decesso. Alla fase acuta può far seguito una fase cronica caratterizzata dalla persistenza di alterazioni neurologiche dovute alla cronicizzazione (necrosi cistica) della disconnessione interemisferica o al danno di altre strutture encefaliche. Descritta in letteratura, infine, anche la possibilità di recidive ⁽²²⁾ e l’associazione con altre sindromi neurologiche ⁽²³⁻²⁵⁾ che rendono conto della complessità e della varietà di presentazione clinica.

Caso clinico

Paziente di 52 anni di sesso femminile, razza caucasica, altezza 172 cm, peso 52 Kg. Ricoverata, in un primo momento, nella divisione di Medicina Interna per “episodi di lipotimia in etilista cronica”. Condizioni di marginalità sociale, etilista da circa 20 anni. Nessun’altra nota di rilievo all’anamnesi patologica remota. La sintomatologia esordì con confusione, mutismo, fenomeni di improvvisa perdita di coscienza seguiti da un recupero parziale. Il rapido succedersi di tali “crisi” condusse la paziente ad uno stato di persistente perdita di coscienza nell’arco di circa 7 giorni dall’esordio della malattia. L’esame neurologico eseguito al momento del ricovero dimostrava la presenza di Babinsky bilateralmente, la progressiva attenua-

and the association with other neurological syndromes ⁽²³⁻²⁵⁾, that realize the wide complexity and variety of clinical presentation.

Case report

52-years old patient, female, Caucasian race, height 172 cm, weight 52 Kg. Admitted to the division of Medicine for “lipothymia episodes in chronic alcoholic patient”. She had been living in marginal social conditions and had been a hard alcoholic for 20 years. We did not report anything else in remote history. Symptoms began with confusion, mutism and sudden loss of consciousness followed by a partial recovery. The rapid sequence of such “attacks” lead the patient to a state of persistent loss of consciousness within 7 days from the illness onset. Neurological examination performed upon admission showed the presence of bilateral Babinsky reflex, progressive attenuation of the reflexes (biceps, patellar, Achilles’ tendon reflex), non finalistic response to noxious stimuli, isocoria, intermediate miosis, attenuated pupillary reflex. Neurological tests were not performed in this phase to disclose a possible inter-hemispheric disconnection syndrome.

During the stay in the Medicine Department, a cerebral CT without intravenous contrast medium was performed that suggested “a probable ischemic lesion in the capsule-insularis center of left hemisphere, hypodensity in the genu and the splenium of the corpus callosum” (*Figures 3, 4*). Within 7-8 days from the appearance of symptoms, the patient manifested progressive deterioration of the neurological con-

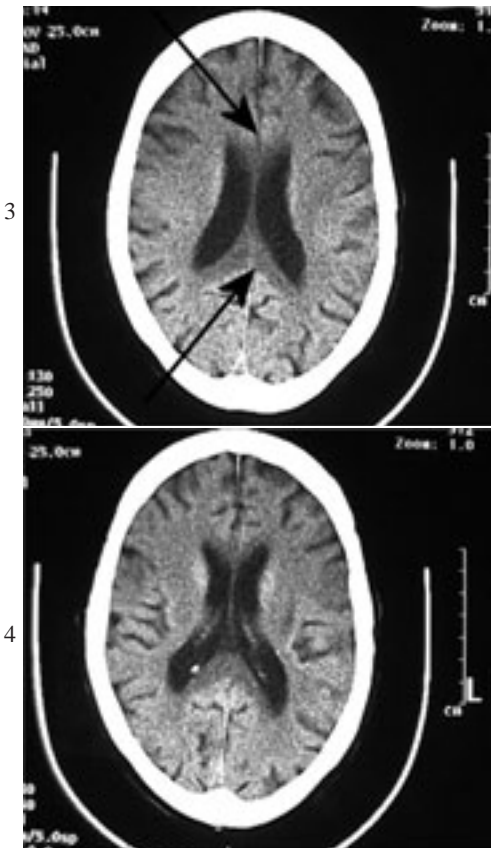
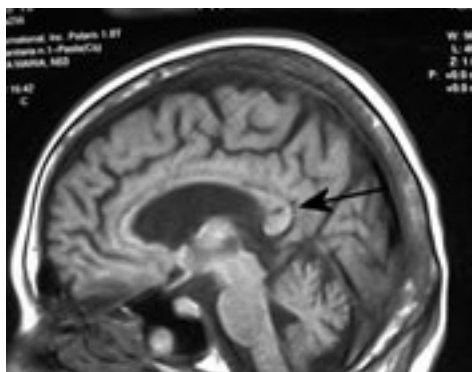


Fig. 3, 4 – TAC, ipodensità dello splenio e del ginocchio del corpo calloso / CT scan, hypodensity in the genu and the splenium of the corpus callosum.

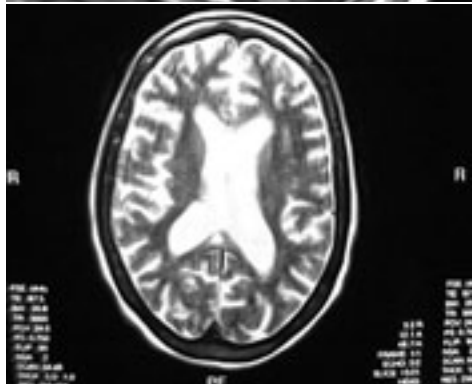
zione dei ROT ai quattro arti, una risposta afinalistica allo stimolo nocicettivo; le pupille si presentavano isocoriche, miotiche intermedie, scarsamente reagenti allo stimolo nocicettivo. Non furono eseguiti in questa fase test neurologici atti a svelare un'eventuale sindrome da disconnessione interemisferica. Durante la degenza, presso il suddetto reparto, la paziente veniva sottoposta a TAC cranio che evidenziava “probabile lesione ischemica in sede capsulo-insulare emisfero sinistro, ipodensità del

ditions with associated respiratory insufficiency that required oro-tracheal intubation (OTI) and transfer to our Intensive Care unit. The patient's clinical conditions upon admission in our department were described as follows: “The patient is in coma, she tolerates OTI without any type of sedation. Her pupils are isocoric, miotic with the absence of pupillary reflex. Not opening the eyes in response to the noxious stimuli. Noxious stimulation evokes only a slight flexion of the four arts. Babinsky reflex is present bilaterally, mostly evoked in the right side. The respiratory murmur is present bilaterally, absence of pulmonary noises. The spontaneous breath is superficial and primarily diaphragmatic. The skin and visible mucous are rosy pale. There is a presence of peripheral cyanosis in superior limbs. Non Invasive Blood Pressure is not measurable. Cardiac rate is about 105/min. Peripheral pulses are not detectable”. Laboratory examinations showed the presence of megaloblastic anemia (Red Blood Cells count = 2.9×10^6 , Hb=8.9 g/dl; Corpuscular Medium Volume = 125 fl; Plasmatic Dosage of the Cobalamin = 92 pg/ml (normal value 200-900 pg/ml); Plasmatic Dosage of the folic acid = 2.3ng/ml (normal value 2,5-20 ng/ml). Abdomen was negative on objective examination. The patient was therefore submitted to artificial ventilation in synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) modality and metabolic intensive therapy. During the hospitalization further CT and MRI examinations were performed. The MRI performed after two days of admission in our Division noticed: “Marked cortical atrophy. The ventricular system is on

ginocchio e dello splenio del corpo calloso” (figure 3, 4). In un periodo di tempo di circa 7-8 giorni dalla comparsa della sintomatologia, la paziente manifestò progressivo deterioramento delle condizioni neurologiche con comparsa di insufficienza respiratoria tale da richiedere IOT e trasferimento in reparto di rianimazione. Le condizioni cliniche della paziente al momento del ricovero presso il nostro reparto di Rianimazione e Terapia Intensiva erano le seguenti: “Paziente in coma, non sedata. Tollera IOT. Pupille isocoriche, miotiche, reagenti allo stimolo luminoso. Non apertura degli occhi allo stimolo nocicettivo. Lievissima risposta in flessione ai quattro arti dopo stimolazione dolorosa. Presenza di Babinsky bilateralmente, maggiormente evocabile a dx. Murmure vescicolare presente bilateralmente, non rumori secchi, né umidi. Respiro spontaneo superficiale e prevalentemente diaframmatico. Cute e mucose visibili roseo pallide. Subcianosi periferica agli arti superiori. PA non rilevabile. FC 105 bpm. Polsi periferici fili-formi.” Gli esami ematochimici dimostravano presenza di anemia megaloblastica ($RBC=2.9 \cdot 10^6$ Hb=8.9 g/dl VCM=125 fl, dosaggio plasmatico della cobalamina = 92 pg/ml (valori normali 200-900 pg/ml), dosaggio plasmatico dei folati = 2.3ng/ml (valori normali 2,5-20 ng/ml). Obiettività addominale negativa. La paziente è stata dunque sottoposta a ventilazione artificiale in SIMV e terapia intensiva metabolica. Nel corso della degenza venivano eseguiti ulteriori esami TAC ed RMN. L’esame RMN eseguito in II° giornata rilevava “Marcata atrofia corticale. Il sistema ventricolare è sulla linea mediana. Nelle sequenze FLAIR in corrispon-



5



6



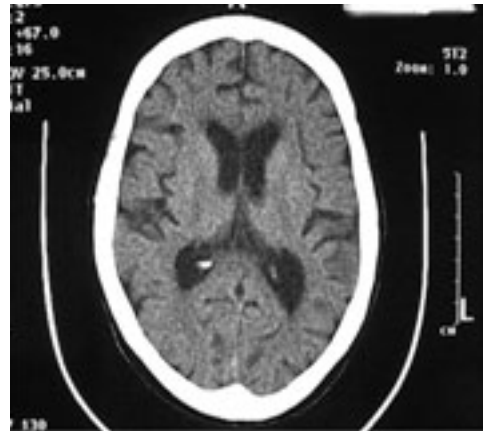
7

Fig. 5, 6, 7 – Marcata atrofia corticale. Il sistema ventricolare è sulla linea mediana. Nelle sequenze FLAIR in corrispondenza del ginocchio e dello splenio del corpo calloso sono evidenti aree iperintense di significato verosimilmente demielinizzante. / MRI scan - Marked cortical atrophy. The ventricular system is on the median line. MRI FLAIR scan, hyperintense areas appear in the genu and the splenium of corpus callosum, with meaning of probable demyelization.

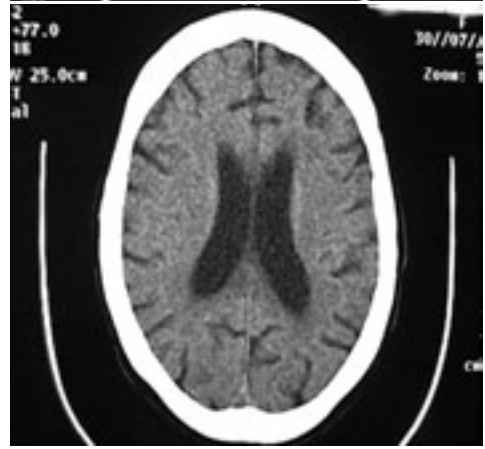
denza del ginocchio e dello splenio del corpo calloso sono evidenti aree iperintense di significato verosimilmente demielinizzante. Non si osservano alterazioni del segnale a carico del restante parenchima cerebrale” (Figure 5, 6, 7). Veniva posta diagnosi, dunque, di sindrome di Marchiafava-Bignami. In VII^a giornata la paziente è stata tracheostomizzata con tecnica di Fantoni.

Dalla decima giornata di degenza in poi la paziente alternava fasi di ventilazione in SIMV e fasi di ventilazione in CPAP, mostrando una certa ripresa dell’attività respiratoria. Dalla quindicesima giornata circa iniziavano dei movimenti spontanei degli arti inferiori prima e superiori poi contestualmente all’inizio della FKT. Tale attività col passare dei giorni diveniva sempre più valida. Un esame TAC eseguito in 24^a giornata (Figure 8, 9, 10) evidenziava la regressione delle lesioni a carattere ipodenso riscontrate con l’esame iniziale. Dalla 25^a giornata la paziente dimostrava autosufficienza respiratoria con respiro spontaneo attraverso cannula tracheostomica. La paziente veniva trasferita presso un centro di riabilitazione per neurolesi lungodegenti in 116^a giornata.

Al momento delle dimissioni la paziente si presentava sveglia, non cosciente, non interagente col mondo esterno, anche se in alcuni momenti sembrava seguire con lo sguardo oggetti in movimento. Apertura degli occhi spontanea. Pupille isocoriche, normoreagenti allo stimolo luminoso. Respiro spontaneo presente e sufficiente in aria ambiente attraverso cannula tracheostomica. Murmure vescicolare presente su entrambi gli ambiti polmonari in modo fisiologico. Movimenti spontanei non finalistici ai quattro arti. Alimentata tramite sondino nasogastrico.



8



9



10

Fig. 8, 9, 10 – TAC, regressione ipodensità del corpo calloso / CT, regression of hypodensity of corpus callosum.

Discussione

Il caso da noi riportato si inserisce in una ristretta casistica di circa 250 casi di SMB descritti finora in letteratura ⁽²¹⁾. Una ricerca eseguita nel database Medline ha riportato un solo altro caso in Italia di SMB (con differenti aspetti clinico-neurologici) descritto da Ferracci et al. nel 1999 ⁽²⁰⁾ ed un sol altro caso al mondo di SMB evoluta in stato vegetativo ⁽²⁶⁾. Si tratta dunque del primo caso italiano di SMB evoluta in coma vegetativo persistente. In accordo con quanto precedentemente sottolineato da altri autori, la gravità dell'evoluzione clinica della SMB è in genere correlata con le caratteristiche di esordio della sintomatologia stessa: un esordio acuto e grave della sindrome si associa, solitamente, ad una prognosi infausta ⁽²⁷⁾, mentre una sintomatologia iniziale più attenuata si associa ad una prognosi generalmente benigna. Nel caso da noi descritto l'esordio della malattia è stato, infatti, caratterizzato da una grave compromissione iniziale delle funzioni del sistema nervoso con evoluzione progressiva verso lo stato neurovegetativo persistente. L'evoluzione radiologica delle lesioni cerebrali ha seguito le classiche fasi descritte per la SMB: lesioni di tipo ischemico, all'esame TAC, nelle fasi precoci della malattia con successiva negativizzazione in fase tardiva. Inoltre anche gli esami RMN riportavano le alterazioni cerebrali tipiche della SMB.

Lo schema terapeutico da noi adottato si è basato essenzialmente su:

– Supporto delle funzioni vitali: sono state necessarie VAM in modalità assistita per 24 giorni (prima in SIMV poi in CPAP) e somministrazione di inotropi (dobutamina a 5 µg/kg/min) per 4 giorni.

the median line. In the FLAIR sequences, hyperintense areas appear in the genu and the splenium of corpus callosum, which means probable demyelization. No other alteration of the signal is observed in the rest of cerebral parenchyma" (Figures 5, 6, 7). The diagnosis of MBD was then made. After seven days the patient underwent tracheotomy with Fantoni's technique.

From the tenth day of stay in the Intensive Care Unit, we alternated phases of ventilation in SIMV and phases of ventilation in continuous positive airway pressure (CPAP), reaching in a few days respiratory autonomy. From the fifteenth day the patient showed some spontaneous movements, first in the inferior and then in the superior limbs, concomitantly with the beginning of kinesis-therapy. A CT scan performed after 24 days (Figures 8, 9, 10) showed the disappearance of the ischemic lesions found on the previous examination. From the 25th day the patient showed respiratory self-sufficiency with spontaneous breath through tracheotomy. The patient was then transferred to a neurological rehabilitation center on the 116th day.

Upon discharge, the patient was awake, not conscious, not interacting with the external world, even if in some moments she seemed to follow with the eyes the objects in movement. She opened her eyes spontaneously. Her pupils were isocoric, with normal reactivity to the light. She was breathing spontaneously through tracheotomy. The respiratory murmur was present in both pulmonary areas in a physiological way. She presented some spontaneous movements in the four arts, not finalistic. She was fed through nasogastric tube.

– Nutrizione artificiale mista (esclusivamente parenterale centrale nei primi 7 giorni di degenza nella nostra divisione di Rianimazione, mista per altri 5 giorni e quindi esclusivamente enterale tramite SNG per il restante periodo di degenza).

– Particolare attenzione è stata prestata alla somministrazione di complessi vitaminici (28) (Vit. B12 e folati) col fine sia di correggere lo stato di anemia megaloblastica sia di fornire fattori coenzimatici alle cellule mieliniche. Recentemente, Kinoshita Y. et al hanno osservato in un caso di SMB trattato con alte dosi di tiamina la regressione del segnale di iperintensità del corpo calloso (29).

– La dose giornaliera di Vit B12 fornita (fabbisogno quotidiano minimo = 2,5 µg/die) è stata 100 mg/die, quella di folati è stata 1000 µg/die (fabbisogno quotidiano minimo = 50 µg/die).

– Sono stati somministrati cortisonici (metilprednisolone 40 mg/die per otto giorni) come agenti anti-edemigeni ed anti-infiammatori. L'efficacia dei corticosteroidi in queste situazioni resta comunque più ipotetica che reale sebbene Kikkawa et al. abbiano riportato di recente l'esito favorevole di un caso di SMB trattato con alte dosi di metilprednisolone (30, 31). Non abbiamo ritenuto opportuno, infine, instaurare una terapia con agenti osmotici (mannitolo, saline) mancando effettivi segni di grave edema perilesionale ed essendo presente soltanto lieve edema da attribuire ai processi flogistico-necrotici caratteristici della SMB.

Conclusioni

La SMB è una patologia rara e di difficile diagnosi. Si tratta di una malattia con prognosi estremamente variabile andando da forme con completa "restitu-

Discussion

The case reported adds to a small case series of around 250 cases of MBD described up to now in literature (21). A personal search performed in the database Medline has reported just one case of MBD described before in Italy (with different clinical-neurological aspects) by Ferracci et al. in 1999 (20) and just one other case in the world of MBD evolved to persistent vegetative state (26). Therefore, this can be considered as the first Italian case of MBD evolved to persistent vegetative state.

In accord with previous authors, the severity of the clinical evolution of MBD is generally correlated with the characteristics of onset of symptoms: an acute and serious onset is associated, usually, with a poor prognosis (27), while a more attenuated beginning is generally associated with benign prognosis. Our case, in fact, was characterized by a serious onset with wide involvement of the nervous system and progressive evolution toward the persistent vegetative state. The radiological aspects of the cerebral lesions have followed the classical phases described for the MBD, with CT showing ischemic lesions in the initial phase and then negative in the late phase. Moreover, the MRI has reported the typical cerebral alterations of the MBD.

Our therapeutic scheme was essentially based on:

– Vital functions support: mechanical ventilation was required for 24 days, first with SIMV and then with CPAP mode. Administration of inotropic agents (dobutamine 5 µg/kg/min) was needed for 4 days.

– Mixed artificial nutrition (exclusively central parenteral in the first 7 days

tio ad integrum” a forme con residuati cronici permanenti, all’exitus. Una storia di etilismo cronico associato ad alterazioni neurologiche, non altrimenti spiegabili, dovrebbero indurre il sospetto di una possibile SMB. L’esecuzione di esami clinico-strumentali (specie TAC ed RMN) nelle prime fasi della malattia è importante al fine di individuare le alterazioni caratteristiche di tale sindrome e al fine di consentirne lo studio nelle varie fasi evolutive. Non esistono, al momento (dato tra l’altro il ristretto numero di casi finora descritti), trattamenti terapeutici specifici. In ultima analisi, la terapia è sostanzialmente una terapia sintomatica che si giova anche dell’uso di cortisonici e di vitamine. L’interesse della SMB in ambito rianimatorio deriva dal suo possibile coinvolgimento in casi di alterazioni dello stato di coscienza (fino al coma) che fino all’avvento delle moderne tecniche di neuro-imaging rimanevano sostanzialmente senza valida giustificazione.

Bibliografia

1. Navarro JF, Noriega S. Marchiafava-Bignami disease. *Rev Neurol* 1999; 28: 519-23.
2. E. Marchiafava AB. Sopra un’alterazione del corpo calloso osservata da soggetti alcoolisti. *Rivista di patologia nervosa e mentale* 1903; 8: 544-9.
3. Izquierdo G, Quesada MA, Chacon J, Martel J. Neuroradiologic abnormalities in Marchiafava-Bignami disease of benign evolution. *Eur J Radiol* 1992; 15: 71-4.
4. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, Hirayama K. “Crossed homonymous hemianopia” and “crossed left hemispatial neglect” in a case of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1027-32.
5. Komsuoglu SS, Jones LA, Harding GF. Visual and auditory evoked potentials in a case of Marchiafava Bignami Disease. *Clin Electroencephalogr* 1981; 12: 72-8.

of stay in our division, mixed for another 5 days and then exclusively enteral via nasogastric tube for the rest of time of hospital stay).

– Particular attention was given to the administration of vitamins ⁽²⁸⁾ (Vitamin B12 and folic acid) with the aim to correct the state of megaloblastic anaemia and to provide the myelinic cells with coenzymes. Recently, Kinoshita Y. et al. reported, in one case, that administration of large doses of thiamine is associated with the disappearance of callosal high signal intensity ⁽²⁹⁾.

– We administered 100 mg/daily of Vitamin B12 (medium daily requirement = 2.5 µg/die) and 1000 µg/daily of folic acid (medium daily requirement = µ50 g/dies).

– Corticosteroids were administered (methylprednisolone 40 mg/daily for 8 days), as anti-edema and anti-inflammatory agents. However, the real effectiveness of corticosteroids in these situations remains more hypothetical than real, although Kikkawa et al. have recently reported the favorable course of a case of MBD treated with high doses of methylprednisolone ^(30, 31).

We have not deemed opportune, finally, to establish a therapy with osmotic agents (mannitol, hypertonic saline) considering that only light edema was present due to the inflammatory response of the MBD.

Conclusions

The MBD is a rare pathology with difficult diagnosis and with extremely varying prognosis, going from complete “restitutio ad integrum” to forms with chronic permanent alterations, to forms leading to death. A history of chronic

6. Rickert CH, Karger B, Varchmin-Schultheiss K et al. Neglect-associated fatal Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic woman. *Int J Legal Med* 2001; 115: 90-3.
7. Maki N, Hokoishi K, Komori K, Tanabe H. [A case of Marchiafava-Bignami disease caused by anorexia nervosa]. *No To Shinkei* 2001; 53: 669-71.
8. Canaple S, Rosa A, Mizon JP. [Marchiafava-Bignami disease. Interhemispheric disconnection, favourable outcome, neurological aspect]. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148: 638-40.
9. Heepe P, Nemeth L, Brune F et al. Marchiafava-Bignami disease. A correlative computed tomography and morphological study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 237: 74-9.
10. Bourrat C, Tommasi M, Bochu M et al. [X-ray scanning in Marchiafava-Bignami disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140: 426-31.
11. Shiota JY, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of Marchiafava-Bignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996; 136: 90-3.
12. Lechevalier B, Andersson JC, Morin P. Hemispheric disconnection syndrome with a "crossed avoiding" reaction in a case of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 483-97.
13. Ma KC, Chen KJ. Primary necrosis of corpus callosum with dystrophic astrogliosis and Rosenthal-like fiber formation. The first Chinese case of Marchiafava-Bignami's disease (MBD). *Acta Neuropathol (Berl)* 1983; 60: 83-90.
14. Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinicoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol* 2004; 251: 1050-9.
15. Ishii K, Ikerjiri Y, Sasaki M et al. Regional cerebral glucose metabolism and blood flow in a patient with Marchiafava-Bignami disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1249-51.
16. Pappata S, Chabriat H, Levasseur M et al. Marchiafava-Bignami disease with dementia: severe cerebral metabolic depression revealed by PET. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994; 8: 131-7.
17. Kohler CG, Ances BM, Coleman AR et al. Marchiafava-Bignami disease: literature review and case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13: 67-76.
18. Humbert T, De Guilhemier P, Maktouf C et al. Marchiafava-Bignami disease. A case studied by structural and functional brain imaging. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 242: 69-71.
19. Namba Y, Bando M, Takeda K et al. [Marchiafava-Bignami disease with symptoms of the motor impersistence and unilateral hemispatial neglect]. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31: 632-5.
20. Ferracci F, Conte F, Gentile M et al. Marchiafava-Bignami disease: computed tomographic scan, 99mTc HMPAO-SPECT, and FLAIR MRI findings in a patient with subcortical aphasia, alexia, bilateral agraphia, and left-handed deficit of constructional ability. *Arch Neurol* 1999; 56: 107-10.
21. Helenius J, Tatlisumak T, Soinne L et al. Marchiafava-Bignami disease: two cases with favourable outcome. *Eur J Neurol* 2001; 8: 269-72.
22. Moreaud O, Dufosse N, Pellat J. [Marchiafava-Bignami disease: development with flare-up]. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152: 560-2.

23. Regadera JF, Enriquez R, Morales M et al. [Association of Marchiafava-Bignami disease with centro-pontine myelinolysis and Morel's laminar sclerosis: presentation of a case]. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 117-20.
24. Kosaka K, Aoki M, Kawasaki N et al. A non-alcoholic Japanese patient with Wernicke's encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease. *Clin Neuropathol* 1984; 3: 231-6.
25. Ghatak NR HM, Rosenblum WI. Association of central pontine myelinolysis and Marchiafava-Bignami disease. *Neurology* 1978; 28: 1295-8.
26. Logak M, Fève A, Samson Y et al. [Contribution of position emission tomography in a case of Marchiafava Bignami disease: Morel's laminar sclerosis?]. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152: 47-50.
27. Nicoli F, Vion-Dury J, Chave B et al. [Marchiafava-Bignami disease: interhemispheric disconnection, Balint syndrome, spontaneously favourable outcome]. *Rev Neurol (Paris)* 1994; 150: 157-61.
28. Gabriel S, Grossmann A, Hoppner J et al. [Marchiafava-Bignami syndrome. Extrapontine myelinolysis in chronic alcoholism]. *Nervenarzt* 1999; 70: 349-56.
29. Kinoshita Y, Yasukouchi H, Tsuru E et al. [Rapid improvement of callosal edema by thiamine administration in Marchiafava-Bignami disease: a case report]. *No To Shinkei* 2004; 56: 425-8.
30. Kikkawa Y, Takaya Y, Niwa N. [A case of Marchiafava-Bignami disease that responded to high-dose intravenous corticosteroid administration]. *Rinsho Shinkeigaku* 2000; 40: 1122-5.
31. Gerlach A, Oehm E, Watzchow J et al. Use of high-dose cortisone in a patient with Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol* 2003; 250: 758-60.
32. Caparros-Lefebvre D, Pruvo JP, Josien E et al. Marchiafava-Bignami disease: use of contrast media in CT and MRI. *Neuroradiology* 1994; 36: 509-11.
33. Lopez Arlandis JM, Burguera JA, Hernandez M et al. Findings of computed tomography in the acute form of Marchiafava-Bignami disease. *Neurologia* 1990; 5: 62-4.
34. Tobita M, Mochizuki H, Takahashi S et al. A case of Marchiafava-Bignami disease with complete recovery: sequential imaging documenting improvement of callosal lesions. *Tohoku J Exp Med* 1997; 182: 175-9.
35. Chang KH, Cha SH, Han MH et al. Marchiafava-Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. *Neuroradiology* 1992; 34: 480-2.
36. Falangola MF, De Queiroz AC. Primary necrosis of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami's disease): report of 5 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 507-12.
37. Yamamoto T, Ashikaga R, Araki Y, Nishimura Y. A case of Marchiafava-Bignami disease: MRI findings on spin-echo and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images. *Eur J Radiol* 2000; 34: 141-3.
38. Kawarabuki K, Sakakibara T, Hirai M et al. Marchiafava-Bignami disease: magnetic resonance imaging findings in corpus callosum and subcortical white matter. *Eur J Radiol* 2003; 48: 175-7.
39. Lhermitte F, Marteau R, Serdaru M, Chedru F. Signs of interhemispheric disconnection in marchiafava-bignami disease. *Arch Neurol* 1977; 34: 254.
40. Barbizet J, Degos JD, Lejeune A, Leroy A. Interhemispheric disconnection syndrome with diagnostic dyspraxia in the course of Marchiafava-Bignami disease. *Rev Neurol (Paris)* 1978; 134: 781-9.
41. Shiota J, Kawamura M, Hirayama K et al. [Antemortem diagnosis of Marchiafava-Bignami disease]. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29: 701-6.
42. Berek K, Wagner M, Chemelli AP et al. Hemispheric disconnection in Marchiafava-Bignami disease: clinical, neuropsychological and MRI findings. *J Neurol Sci* 1994; 123: 2-5.
43. Kalkreuth W, Zimmermann P, Preilowski B, Wallesch CW. Incomplete split-brain syndrome in a patient with chronic Marchiafava-Bignami disease. *Behav Brain Res* 1994; 64: 219-28.

L'ossido nitrico per inalazione nel trattamento dell'ARDS: il grande bluff? Inhaled nitric oxide in the treatment of ARDS: the great bluff?

MARCO LUCHETTI, MASSIMO BERTOLINI, GIUSEPPE MARRARO

S.C. Anestesia e Rianimazione A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico Milano, Italia

Introduzione

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), è caratterizzata da un'improvvisa ed imponente infiammazione generalizzata del polmone, che nella maggior parte dei casi porta ad edema polmonare non cardiogeno ⁽¹⁾, ipertensione dell'arteria polmonare ⁽²⁾, ridotta compliance del polmone ⁽³⁾, e progressiva ipossiemia sistemica ⁽⁴⁾ dovuta ad alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

L'alterato rapporto ventilazione/perfusione è uno dei punti chiave dell'ARDS. Zone di polmone con un normale rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) coesistono con zone dove il rapporto è alterato. Ampie porzioni di polmone che all'Rx torace ed alla tomografia appaiono ventilate, sono poco o per nulla per-

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), is characterized by a sudden, mostly generalized inflammation of the lung, which, in the further course, induces ⁽¹⁾ non-cardiogenic pulmonary edema, ⁽²⁾ pulmonary arterial hypertension, ⁽³⁾ reduction of total compliance of the lung, and ⁽⁴⁾ progressive systemic hypoxemia due to a pulmonary ventilation/perfusion-mismatching.

Ventilation-perfusion mismatch is one of the hallmarks of ARDS. Regions of normal ventilation/perfusion ratio (V/Q) coexist with regions of low V/Q. A large proportion of the lung, which appears ventilated on chest radiograph and CT scan, is poorly perfused or not perfused at all (alveolar dead space). At the same

Indirizzo per la richiesta di estratti

Address for reprints

MARCO LUCHETTI

S. C. di Anestesia e Rianimazione - Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico

Corso Porta Nuova 23 - 20121 Milano - Italia

E-Mail: marco.luchetti@fastwebnet.it

fuse (spazio morto alveolare). Nello stesso tempo, parti di polmone non ventilate continuano ad essere perfuse a causa della mancata vasocostrizione polmonare ipossica, un riflesso che tende a limitare il flusso sanguigno polmonare negli spazi alveolari poco ossigenati. Elevati volumi correnti, e conseguentemente elevati valori pressori nelle vie aeree, sono necessari per mantenere una normale PaCO_2 , per far fronte all'aumentato spazio morto alveolare.

L'ipertensione polmonare acuta, che si osserva frequentemente nei pazienti con ipertensione polmonare, è il risultato di una vasocostrizione polmonare, che caratterizza i primi stadi dell'ARDS, e dei cambiamenti della vascolatura polmonare che si osservano negli ultimi stadi dell'ARDS. Questa vasocostrizione polmonare, può, a sua volta, essere dovuta ad una vasocostrizione ipossica riflessa o a mediatori chimici quali il trombossano A2 ed il fattore d'attivazione piastrinico. I cambiamenti anatomici consistono nell'ipertrofia della muscolatura, microtrombosi, fibrosi e distruzione dei vasi polmonari. In teoria, una costrizione selettiva dei vasi polmonari nelle zone non ventilate o una vasodilatazione selettiva nelle zone ventilate, dovrebbe portare ad una riduzione del rapporto ventilazione perfusione.

La somministrazione di vasocostrittori polmonari selettivi e di vasodilatatori sono la base della terapia farmacologica per l'ipossiemia nei pazienti affetti da ARDS. Idealmente questi farmaci vasoattivi agiscono sul circolo polmonare mentre hanno scarso o nullo effetto sulla circolazione sistemica.

L'Ossido Nitrico (NO), è un trasmettitore endogeno multipotente coinvolto nella regolazione del tono vascolare. Il

time, part of the nonventilated zones continue to be perfused due to the failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV), a reflex which tends to limit the pulmonary blood flow perfusing poorly oxygenated alveolar spaces. High tidal volumes (V_T) and, consequently, high airway pressures are needed to maintain normal arterial carbon dioxide tension (PaCO_2) in the face of increased alveolar dead space.

Acute pulmonary hypertension, which is frequently observed in patients with ARDS, is a result of pulmonary vasoconstriction characterizing the early stages of ARDS, and of the remodeling of pulmonary vasculature that is observed in the late stages of ARDS. This pulmonary vasoconstriction can, in turn, be due to the HPV reflex or chemical mediators such as thromboxane A2 and platelet activating factor. Anatomical remodeling consists of muscular hypertrophy, microthrombosis, fibrosis, and destruction of pulmonary vessels.

Theoretically, selective constriction of the pulmonary vessels in the nonventilated zones or selective vasodilation in the ventilated zones should decrease the V/Q mismatch.

Administration of selective pulmonary vasoconstrictors and vasodilators is the basis of the pharmacologic approach to hypoxemia during ARDS. Ideally, these vasoactive drugs act on the pulmonary circulation while having little or no effect on systemic circulation.

Nitric oxide (NO) is a multipotent endogenous messenger molecule that is extensively involved in the regulation of vascular tone. NO gas mixed in nitrogen can be used for medical purposes as an inhalable drug, administered

gas NO miscelato all'azoto può essere usato per scopi medici come farmaco inalabile, somministrato assieme ai gas inspiratori. L'ossido nitrico diffonde attraverso la membrana alveolare raggiungendo il sangue del circolo polmonare, dove è captato e assorbito dall'emoglobina prima che raggiunga la circolazione sistemica. L'ossido nitrico inalato (iNO) è considerato un vasodilatatore polmonare selettivo, perché dilata i vasi polmonari in contatto con gli alveoli ventilati, senza effetto sulle resistenze del circolo sistemico.

L'uso dell'iNO è stato proposto per il trattamento del danno polmonare severo negli ultimi 15 anni, allo scopo di ridurre l'ipertensione polmonare e la vasocostrizione polmonare ipossica, migliorando in tal modo la ventilazione del polmone, permettendo di ridurre i parametri ventilatori e favorendo l'ossigenazione con ridotte FiO₂ (limitando così la tossicità dovuta dell'ossigeno quando usato ad elevate dosi).

Riportiamo qui di seguito gli abstract di quattro importanti recenti articoli su questo argomento.

1.

Cochrane Database Syst Rev. 003 (1): CD002787

Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults

Sokol J, Jacobs SE, Bohn D.

Background: L'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica colpisce tutte le età e può derivare da molti disturbi sistemici. Essa continua ad essere gravata da elevata mortalità e morbilità. Gli studi iniziali sull'effetto dell'inalazione di ossido nitrico, hanno dimostrato un iniziale miglioramento dell'ossigenazione ma non hanno valutato la morbilità e la mortalità. *Obiettivi:* Esaminare in maniera sistematica studi controllati randomizzati su pazienti con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, confrontando dal punto di vista

together with the inspiratory gas. NO passes through the alveolar membrane and reaches the blood in the pulmonary vasculature, where it is taken up and possibly absorbed by hemoglobin before it reaches the systemic circulation. Inhaled NO (iNO) is considered a selective pulmonary vasodilator because it dilates the pulmonary vasculature that is in contact with ventilated alveoli, while having no effect on the resistance of the systemic vasculature.

The use of iNO has been proposed in the treatment of severe lung diseases over the past 15 yrs to reduce pulmonary hypertension and pulmonary hypoxic vasoconstriction, which can allow better ventilation of the lung with a possibility of reducing ventilatory setting and favoring oxygenation with reduced FiO₂, limiting its toxicity when oxygen is used in high doses.

We report the abstracts of four recent relevant articles dealing with this topic.

1.

Cochrane Database Syst Rev. 2003(1):CD002787

Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults

Sokol J, Jacobs SE, Bohn D.

Background: Acute hypoxemic respiratory failure affects all age groups and may result from a number of systemic diseases. It continues to be associated with high mortality and morbidity. Initial studies examining the effect of inhaled nitric oxide in respiratory failure demonstrated transient improvement in oxygenation but did not examine mortality or other significant morbidity outcomes. *Objectives:* To systematically examine randomized controlled trials addressing the effect of inhaled nitric oxide, compared with placebo inhaled gas, on mortality and morbidity in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Search strategy:* Randomized controlled trials were identified

della morbilità e mortalità, gli effetti della somministrazione di ossido nitrico e gas placebo inalati. *Strategia:* Gli studi controllati randomizzati sono stati identificati attraverso i seguenti database elettronici: registro centrale Cochrane degli studi controllati (CENTRAL) (Issue 2, 2002; MEDLINE (January 1966-August 2002); EMBASE (1980-March 2001); CINAHL (1982-July 2002), nonché attraverso le bibliografie degli articoli trovati. Le riviste più importanti e gli atti di conferenze sono stati passati in rassegna manualmente e gli autori contattati direttamente per ulteriori informazioni sui dati non pubblicati riguardanti gli studi. *Criteri di selezione:* Studi controllati randomizzati che confrontavano l'ossido nitrico per inalazione con terapie convenzionali massimali e placebo inalati sia in adulti che bambini con ipossiemia acuta. *Raccolta dati e analisi:* È stata condotta una valutazione qualitativa su ciascuno studio e le analisi statistiche sono state effettuate con il Review Manager MetaView 4.1. Un'analisi di sottogruppi è stata condotta per valutare l'impatto dell'ossido nitrico a vari dosaggi. *Risultati principali:* Sono stati valutati cinque studi randomizzati controllati con 535 pazienti con insufficienza respiratoria acuta (range di età non fornito). La carenza di dati ha impedito la valutazione di tutti gli outcome. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nella mortalità negli studi senza cross-over (RR 0.98, 95% CI 0.66, 1.44).

È stato pubblicato uno studio che ha evidenziato un miglioramento transitorio dell'ossigenazione nelle prime 72 ore di trattamento. I dati limitati non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i gruppi placebo ed il gruppo trattamento nei pazienti durante i giorni di non ventilazione e non vi erano vantaggi specifici in relazione al dosaggio di ossido nitrico. Altri indicatori d'efficacia, come la durata della degenza intra-ospedaliera ed in rianimazione non erano riportati. Non vi erano significative complicazioni direttamente imputabili al trattamento.

Conclusioni dei revisori: L'ossido nitrico non evidenzia alcun significativo effetto sulla mortalità e migliora transitoriamente l'ossigenazione dei pazienti con distress respiratorio acuto. La mancanza di dati non consente di evidenziare ulteriori punti cardine. Se in futuro saranno effettuati ulteriori studi di comparazione tra ossido nitrico e placebo, questi dovranno essere stratificati per il disturbo primario, in base all'impatto di altri trattamenti combinati e dovranno valutare

from electronic databases: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Issue 2, 2002; MEDLINE (January 1966-August 2002); EMBASE (1980-March 2001); CINAHL (1982-July 2002), as well as from bibliographies of retrieved articles. Relevant journals and conference proceedings were hand searched and authors published in this field were contacted for knowledge of unpublished ongoing trials. *Selection criteria:* Randomized controlled trials comparing inhaled nitric oxide with maximal conventional therapy and inhaled placebo, in either children or adults with acute hypoxemic respiratory failure. *Data collection and analysis:* Qualitative assessment of each trial was made and analyses performed according to statistical methods in Review Manager MetaView 4.1. A sub-group analysis was performed to assess the impact of inhaled nitric oxide at varied doses. *Main results:* Five randomized controlled trials were evaluated, assessing 535 patients with acute hypoxemic respiratory failure (Age range not provided). Lack of data prevented assessment of all outcomes. There was no significant difference of nitric oxide on mortality in trials without cross-over (RR 0.98, 95% CI 0.66, 1.44). Published evidence from one study demonstrated nitric oxide to transiently improve oxygenation in the first 72 hours of treatment. Limited data demonstrated no significant difference in ventilator-free days between treatment and placebo groups, and no specific dose of nitric oxide was significantly advantageous over another. Other clinical indicators of effectiveness, such as duration of hospital and intensive care stay, were inconsistently reported. There were no significant complications directly attributable to this treatment. *Reviewer's conclusions:* Nitric oxide did not demonstrate any statistically significant effect on mortality and transiently improved oxygenation in patients with hypoxemic respiratory failure. Lack of data prevented assessment of other clinically relevant end points. If further trials comparing inhaled nitric oxide with an inhaled placebo are to proceed, they should be stratified for primary disease, assess the impact of other combined treatment modalities for respiratory failure, and must specifically evaluate clinically relevant outcomes, before any benefit of inhaled nitric oxide for respiratory failure can be excluded.

specificatamente i risultati clinici, prima che ogni beneficio dell'ossido nitrico inalato possa essere escluso.

2.

JAMA 2004 Apr 7;291(13):1603-1609

Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial

Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, Kelly KM, Smith TC, Small RJ; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group.

Contesto: è stato osservato che l'ossido nitrico migliora l'ossigenazione nei pazienti con danno polmonare acuto. *Obiettivo:* valutare l'efficacia clinica dell'ossido nitrico per inalazione a basse dosi (5 ppm) nei pazienti con danno polmonare acuto. *Disegno e ambiente:* studio multicentrico randomizzato placebo-controllato a triplo cieco per pazienti, curanti ed esaminatori dei dati, condotto in reparti di rianimazione di 46 ospedali degli Stati Uniti d'America. I pazienti sono stati arruolati nel periodo tra Marzo 1996 e Settembre 1999. *Pazienti:* apportando una modifica alla definizione di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) dell'American-European Consensus Conference, e definendola con un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, sono stati inclusi nello studio pazienti con danno polmonare acuto moderatamente severo ($n=385$), con un picco della sintomatologia entro le 72 ore dalla randomizzazione, nei quali la causa del danno polmonare non era la sepsi ed il paziente non presentava significativi altri danni funzionali non polmonari al momento della randomizzazione. *Interventi:* i pazienti sono stati assegnati a random al gruppo placebo (azoto), o al gruppo ossido nitrico per inalazione a 5 ppm fino al giorno 28° o al distacco dal supporto ventilatorio o al decesso. *Principali misure di outcome:* il punto primario era la sopravvivenza ed il distacco dal respiratore. Risultati secondari includevano la mortalità, i giorni di sopravvivenza ed il raggiungimento di livelli d'ossigenazione utili per l'estubazione oltre al totale dei giorni di sopravvivenza senza supporto ventilatorio.

Risultati: l'analisi ha rivelato che l'ossido nitrico a dosi di 5 ppm non aumentava il numero di giorni di sopravvivenza e di respiro spontaneo (media [SD], 10.6 [9.8] giorni nel gruppo placebo e 10.7 [9.7] giorni nel gruppo ossido nitrico

2.

JAMA 2004 Apr 7;291(13):1603-1609

Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial

Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, Kelly KM, Smith TC, Small RJ; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group.

Contest: Inhaled nitric oxide has been shown to improve oxygenation in acute lung injury. *Objective:* To evaluate the clinical efficacy of low-dose (5-ppm) inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. *Design and setting:* Multicenter, randomized, placebo-controlled study, with blinding of patients, caregivers, data collectors, assessors of outcomes, and data analysts (triple blind), conducted in the intensive care units of 46 hospitals in the United States. Patients were enrolled between March 1996 and September 1999. *Patients:* Patients ($n = 385$) with moderately severe acute lung injury, a modification of the American-European Consensus Conference definition of acute respiratory distress syndrome (ARDS) using a ratio of PaO_2 to FiO_2 of $< \text{or} = 250$, were enrolled if the onset was within 72 hours of randomization, sepsis was not the cause of the lung injury, and the patient had no significant nonpulmonary organ system dysfunction at randomization. *Interventions:* Patients were randomly assigned to placebo (nitrogen gas) or inhaled nitric oxide at 5 ppm until 28 days, discontinuation of assisted breathing, or death. *Main outcome measures:* The primary end point was days alive and off assisted breathing. Secondary outcomes included mortality, days alive and meeting oxygenation criteria for extubation, and days patients were alive following a successful unassisted ventilation test. *Results:* An intent-to-treat analysis revealed that inhaled nitric oxide at 5 ppm did not increase the number of days patients were alive and off assisted breathing (mean [SD], 10.6 [9.8] days in the placebo group and 10.7 [9.7] days in the inhaled nitric oxide group; $P = .97$; difference, -0.1 day [95% confidence interval, -2.0 to 1.9 days]). This lack of effect on clinical outcomes was seen despite a statistically significant increase in PaO_2 that resolved by 48 hours. Mortality was similar between groups (20% placebo vs 23% nitric oxide; $P = .54$). Days patients were alive follo-

inalato; $P=.97$; differenza, -0.1 giorni [95% intervallo di confidenza, -2.0 a 1.9 giorni]). Questa carenza nell'effetto clinico è stata osservata nonostante un incremento significativo della PaO_2 che si risolveva in 48 ore. La mortalità era simile nei due gruppi (20% placebo vs 23% ossido nitrico; $P=.54$). I giorni relativi ai pazienti vivi con successo dopo 2 ore di ventilazione non assistita erano in media (SD) 11.9 (9.9) per il gruppo placebo e 11.4 (9.8) per i pazienti del gruppo ossido nitrico; ($P=.54$). I giorni di sopravvivenza ed il raggiungimento dei criteri per l'estubazione erano simili: 17.0 nel gruppo placebo vs 16.7 nel gruppo ossido nitrico ($P=.89$). **Conclusioni:** l'ossido nitrico inalato alla dose di 5 ppm nei pazienti con danno acuto polmonare non dovuto a sepsi e senza evidenza di danni sistemici di altri organi, apporta un miglioramento dell'ossigenazione a breve termine ma non ha un impatto sostanziale sulla durata del supporto ventilatorio o sulla mortalità.

3.

Pediatr Crit Care Med. 2004 Sep; 5(5): 469-474

Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome

Fioletto JR, De Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SM, Carpi MF.

Obiettivo: determinare gli effetti sostanziali ed acuti dell'inalazione precoce di ossido nitrico su alcuni indici d'ossigenazione e sui parametri ventilatori e comparare la somministrazione dell'ossido nitrico per inalazione con la terapia convenzionale sul tasso di mortalità, durata di ricovero in rianimazione e giorni di ventilazione meccanica nei bambini con sindrome da disfunzione respiratoria acuta. **Disegno:** studio osservazionale. **Ambiente:** rianimazione pediatrica di un ospedale universitario. **Pazienti:** bambini affetti da sindrome da disfunzione respiratoria acuta con età compresa tra 1 mese e 12 anni. **Interventi:** sono stati studiati due gruppi: un gruppo inalazione di ossido nitrico (iNOG, $n=18$), composto da pazienti prospettivamente inclusi dal novembre 2000 al novembre 2002, ed un gruppo terapia convenzionale (CTG, $n=21$), composto da pazienti precedentemente ricoverati in un periodo compreso dall'agosto 1998 all'agosto 2000. **Misurazioni e risultati principali:** la terapia con

wing a successful 2-hour unassisted ventilation trial were a mean (SD) of 11.9 (9.9) for placebo and 11.4 (9.8) for nitric oxide patients ($P=.54$). Days alive and meeting criteria for extubation were also similar: 17.0 placebo vs 16.7 nitric oxide ($P=.89$). **Conclusion:** Inhaled nitric oxide at a dose of 5 ppm in patients with acute lung injury not due to sepsis and without evidence of nonpulmonary organ system dysfunction results in short-term oxygenation improvements but has no substantial impact on the duration of ventilator support or mortality.

3.

Pediatr Crit Care Med. 2004 Sep; 5(5): 469-474

Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome

Fioletto JR, De Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SM, Carpi MF.

Objective: To determine the acute and sustained effects of early inhaled nitric oxide on some oxygenation indexes and ventilator settings and to compare inhaled nitric oxide administration and conventional therapy on mortality rate, length of stay in intensive care, and duration of mechanical ventilation in children with acute respiratory distress syndrome. **Design:** Observational study. **Setting:** Pediatric intensive care unit at a university-affiliated hospital. **Patients:** Children with acute respiratory distress syndrome, aged between 1 month and 12 yrs. **Interventions:** Two groups were studied: an inhaled nitric oxide group (iNOG, $n = 18$) composed of patients prospectively enrolled from November 2000 to November 2002, and a conventional therapy group (CTG, $n = 21$) consisting of historical control patients admitted from August 1998 to August 2000. **Measurements and main results:** Therapy with inhaled nitric oxide was introduced as early as 1.5 hrs after acute respiratory distress syndrome diagnosis with acute improvements in PaO_2/FiO_2 ratio (83.7%) and oxygenation index (46.7%). Study groups were of similar ages, gender, primary diagnoses, pediatric risk of mortality score, and mean airway pressure. PaO_2/FiO_2 ratio was lower (CTG, 116.9 ± 34.5 ; iNOG, 62.5 ± 12.8 , $p < .0001$) and oxygenation index higher (CTG, 15.2 [range, $7.2-32.2$]; iNOG, 24.3 [range, $16.3-70.4$], $p < .0001$)

ossido nitrico per inalazione è stata somministrata al massimo entro 1 ora e mezza dopo la diagnosi di sindrome da disfunzione respiratoria acuta con rapido miglioramento del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (83.7%) e degli indici d'ossigenazione (46.7%). I gruppi di studio erano simili per età, sesso, diagnosi primaria, punteggio di rischio di mortalità pediatrica e valori di pressione media delle vie aeree. Il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ era più basso (CTG, 11.6 +/- 34.5; iNOG, 62.5 +/- 12.8, $p < .0001$) e gli indici d'ossigenazione erano più alti (GTC, 15.2 [range, 7.2-32.2]; iNOG, 24.3 [range, 16.3-70.4], $p < .0001$) nel gruppo iNOG. Un trattamento prolungato era associato a miglioramento dell'ossigenazione, cosicché la FiO_2 ed il picco di pressione inspiratoria potevano essere rapidamente ridotti in modo significativo. Il tasso di mortalità era più basso nei pazienti ossido nitrico inalato (CTG, 10 su 21, 47%; iNOG, 3 su 18, 16.6%, $p < .001$). Non vi era differenza per quanto riguardava la durata di degenza in rianimazione (CTG, 10 giorni [range, 2-49]; iNOG, 12 [range, 6-26], $p > .05$) o la durata della ventilazione meccanica (TCG, 9 giorni [range, 2-47]; iNOG, 10 [range, 4-25], $p > .05$). *Conclusioni:* un trattamento precoce con ossido nitrico per inalazione provoca un miglioramento acuto e sostanziale dell'ossigenazione, con più rapida riduzione dei supporti ventilatori che potrebbe contribuire a ridurre il tasso di mortalità nei bambini con sindrome da disfunzione respiratoria acuta. La durata di degenza in rianimazione e la durata della ventilazione meccanica non subiscono cambiamenti. Sono necessari ulteriori studi prospettici sul precoce utilizzo dell'ossido nitrico nei bambini con danno polmonare acuto.

4.

Pediatrics. 2004 Aug; 114 (2): 417-426

Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn

Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K.

Obiettivi: l'ossido nitrico inalato è un vasodilatatore polmonare selettivo che è entrato a far parte del trattamento standard dell'ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Questa modalità di trattamento, come molte altre in neonatologia, non è stata ancora ben studiata adoperando tecniche quantitative economiche. Scopo di questo studio è valutare l'impatto eco-

in the iNOG. Prolonged treatment was associated with improved oxygenation, so that FiO_2 and peak inspiratory pressure could be quickly and significantly reduced. Mortality rate for inhaled nitric oxide-patients was lower (CTG, ten of 21, 47.6%; iNOG, three of 18, 16.6%, $p < .001$). There was no difference in intensive care stay (CTG, 10 days [range, 2-49]; iNOG, 12 [range, 6-26], $p > .05$) or duration of mechanical ventilation (TCG, 9 days [range, 2-47]; iNOG, 10 [range, 4-25], $p > .05$). *Conclusions:* Early treatment with inhaled nitric oxide causes acute and sustained improvement in oxygenation, with earlier reduction of ventilator settings, which might contribute to reduce the mortality rate in children with acute respiratory distress syndrome. Length of stay in intensive care and duration of mechanical ventilation are not changed. Prospective trials of inhaled nitric oxide early in the setting of acute lung injury in children are needed.

4.

Pediatrics. 2004 Aug; 114 (2): 417-426

Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn

Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K.

Objective: Inhaled nitric oxide (iNO) is a selective pulmonary vasodilator that has become part of the standard management for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). This treatment modality, like many in neonatology, has not been well studied using quantitative economic techniques. The objective of this study was to evaluate the economic impact of adding iNO to the treatment protocol of PPHN for term infants from birth to the time of discharge from their initial hospitalization. *Methods:* We used decision analysis modeling from a societal perspective to obtain an incremental cost-effectiveness ratio. Outcome probabilities were taken from the medical literature and a cohort of 123 infants who were treated with PPHN at The Children's Hospital of Philadelphia between 1991 and 2002. Costs were estimated from daily resources used by these infants in 2001 dollars. Survival and quality-adjusted life years were used as effectiveness measures. One-way, threshold, and probabilistic sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the base-case estimate. *Results:* The addition of iNO to the

nomico dell'aggiunta dell'iNO nel protocollo di terapia del PPHN negli infanti a termine dalla nascita alla dimissione. *Metodi:* abbiamo usato un modello d'analisi decisionale da una prospettiva sociale per ottenere un rapporto incrementale costo-efficacia. Le probabilità di outcome sono state prese dalla letteratura medica e da una coorte di 123 bambini che sono stati trattati per PPHN al Children's Hospital of Philadelphia tra il 1991 ed il 2002. I costi sono stati stimati dalle risorse quotidiane utilizzate da questi infanti in 2001 dollari. Come misure d'efficacia sono state prese in considerazione la sopravvivenza e gli anni di vita aggiustati per qualità. Un'analisi di sensibilità probabilistica a via unica ed a livello soglia è stata intrapresa per valutare la robustezza della stima. *Risultati:* l'aggiunta di iNO al trattamento classico della PPHN porta ad un aumento del costo di trattamento di ogni infante di 1141 dollari, soprattutto per un aumento dei giorni di ventilazione meccanica. L'uso dell'iNO porta ad un 3.4% in più di vite salvate e ad un 6% di aumento della media utilità guadagnata per ogni bambino. L'incremento del rapporto costo-efficacia è stato di 33,234 dollari per ogni vita salvata, e 19,022 dollari per anno di vita guadagnato. Il modello era robusto sufficientemente per i cambiamenti di probabilità di risultato, costi e variabile d'utilità. Soltanto il 3.6% degli studi che hanno usato analisi di sensibilità probabilistica hanno evidenziato un maggior costo per l'iNO con peggiore risultato rispetto alla terapia convenzionale da sola, mentre il 35.7% dei lavori ha evidenziato che l'iNO è più economico e efficace rispetto alla terapia convenzionale da sola. *Conclusioni:* l'uso dell'iNO nel trattamento degli infanti con PPHN è efficace ma non permette di risparmiare sui costi secondo una prospettiva sociale. Esistono momenti critici durante l'ospedalizzazione degli infanti che possono migliorare l'efficienza e di conseguenza i costi delle cure di questa popolazione di pazienti.

Discussione

Gli effetti benefici dell'iNO sono stati descritti negli animali, in un numero limitato di pazienti ed in numerosi casi riportati. Il miglioramento della ventilazione e la riduzione della FiO_2 , i due maggiori benefici evidenziati dagli au-

treatment regimen of PPHN increased the cost of treating an infant by an average of 1141 dollars, primarily from an increased number of mechanical ventilation days. Use of iNO led to 3.4% more lives saved and a 6% increase in the average utility gained per infant. The incremental cost-effectiveness ratio was 33,234 dollars per life saved and 19,022 dollars per quality-adjusted life year gained. The model was robust to changes in outcome probabilities, cost, and utility variables. Only 3.6% of the trials using probabilistic sensitivity analysis found iNO to be more expensive with a worse outcome than conventional therapy alone, whereas 35.7% of the trials found iNO to be cheaper and more effective than conventional treatment alone. *Conclusions:* iNO is cost-effective but not cost-saving in treating infants with PPHN from a societal perspective. There are critical time points during an infant's hospitalization that could improve the efficiency and consequently the cost of care for this patient population.

Discussion

The beneficial effects of iNO have been described in animals, in limited number of patients, and in a large quantity of case reports. Improvement in ventilation and reduction of FiO_2 , the two main benefits obtained by various authors, have been queried by a recent Cochrane review which demonstrated that there is no statistically significant effect on mortality rate and transiently improved oxygenation in children and adult affected by hypoxemic respiratory failure and treated with iNO.

A recent randomized controlled trial by Taylor et al. including 385 patients with moderately severe acute lung injury without evidence of sepsis or nonpulmonary organ system dysfunction, has demonstrated that iNO results in short-term oxygenation improvement but has no substantial impact on the duration of ventilatory support or mortality.

tori, sono stati messi in discussione da una recente revisione Cochrane che ha dimostrato che non ci sono effetti statisticamente significativi sul tasso di mortalità e che ci sono dei transitori miglioramenti dell'ossigenazione in bambini e adulti affetti da insufficienza respiratoria ipossiémica e trattati con iNO.

Un recente studio randomizzato controllato di Taylor et al., comprendente 385 pazienti con danno polmonare moderatamente severo, senza evidenza di sepsi e senza danno di altri organi, trattati con iNO, ha mostrato un miglioramento dell'ossigenazione a breve termine ma non un sostanziale impatto sulla durata della ventilazione e sulla mortalità.

Fioretto e colleghi hanno attribuito gli effetti benefici dell'iNO al suo uso precoce. Il miglioramento dell'ossigenazione e la riduzione dei parametri ventilatori, erano fondamentali per migliorare la sopravvivenza. Lo studio mostra, comunque, delle limitazioni importanti, particolarmente perché paragona pazienti trattati e controlli storici.

Vantaggi e svantaggi sull'uso dell'iNO sono oggi meglio noti. I rischi di tossicità per i pazienti e per l'ambiente (compreso il personale sanitario esposto) sono ben documentati, come pure l'assoluto bisogno di un attento ed accurato monitoraggio per evitare effetti secondari importanti.

Attualmente, le due maggiori indicazioni all'uso dell'iNO rimangono il trattamento del neonato con ipertensione polmonare persistente (PPHN) ed i pazienti in attesa di cardiocirurgia o dopo intervento di riparazione cardiaca. L'articolo di Lorch e coll. evidenzia come dal punto di vista sociale l'iNO sia "cost-effective" ma non "cost-saving"

Fioretto and colleagues attribute the beneficial effect of iNO application to the precocious use of the substance. The improvement in oxygenation and reduction in ventilatory settings were fundamental in improving survival. The study, however, has important limitations, particularly in what it compares treated patients with historical controls.

The advantages and disadvantages of iNO use at present are better recognized. Risks of toxicity for patient and environment (including health care staff) have been well documented as well as the absolute need for careful and accurate monitoring to avoid severe adverse effects.

Currently, the two main indications for iNO remain the treatment of newborns with persistent pulmonary hypertension (PPHN) and of patients awaiting cardiac surgery or after cardiac repair. The article by Lorch and coll. shows that the use of iNO is cost-effective but not cost-saving in treating infants with PPHN from a societal perspective, and that there are factors that could improve the efficiency and consequently the cost of care for this patient population.

Much has changed as to how to ventilate and assist patients with respiratory failure. Protective ventilation strategies have played a key role in reducing adverse effects of mechanical ventilation. Other treatment strategies, previously neglected, are assuming now a relevant role. Among these are: prone positioning, cough assistance, bronchoalveolar lavage, surfactant replacement, avoidance of deep sedation and muscle paralysis.

The improvement obtained by means of all these strategies may raise the doubt that other collateral therapies

(cioè è efficace ma non riduce i costi) nel trattamento dei bambini con PPHN e che vi sono fattori che possono aumentare l'efficienza e conseguentemente i costi delle cure per questi pazienti.

Molto è cambiato su come ventilare ed assistere i pazienti con insufficienza respiratoria. Le strategie di ventilazione protettiva hanno giocato un ruolo chiave nel ridurre le complicazioni della ventilazione meccanica. Altre strategie di trattamento, precedentemente trascurate, stanno assumendo un ruolo rilevante adesso. Tra queste riconosciamo: la posizione prona, la tosse assistita, il lavaggio broncoalveolare, la somministrazione di surfattante esogeno, l'evitare sedazioni profonde e la paralisi muscolare.

Il riconoscimento dei miglioramenti ottenuti per mezzo di tutte queste strategie potrebbe far nascere il dubbio che altre terapie collaterali (tra cui l'iNO) abbiano beneficiato indirettamente dei nuovi approcci.

Per trarre conclusioni definitive sull'uso dell'iNO nel trattamento dell'insufficienza respiratoria, gli ulteriori studi che saranno condotti dovranno essere stratificati in base al danno polmonare primario, nonché valutare gli altri trattamenti associati e le misure di outcome clinicamente rilevanti.

(among which iNO) have benefited indirectly from this new approach.

To draw definitive conclusions about iNO treatment for respiratory failure, further trials that will be conducted should be stratified for primary lung disease, assess other combined treatments and evaluate clinically relevant outcome measures.

Ambienti ad uso medico: indicazioni
per il numero di unità terminali (prese)
di gas medicinali e delle loro portate
Parte II

Rooms for medical use: suggestion
for the provision and the flow rate medical gases
terminal units.
Part II

ALFREDO GALASSINI

Associazione Scienze e Tecnologie per la Ricerca e l'Industria - Gruppo Bioingegneria - Milano

Scopo

Dare criteri ed indicazioni che portino con ragionevole margine di sicurezza ad avere a disposizione unità terminali (prese) in numero sufficiente e con portate di gas adeguate alle necessità di ogni specifico tipo di posto letto/paziente, in ogni modalità o applicazione diagnostica e/o terapeutica prevedibile, anche in situazioni d'emergenza e i caso di guasti.

Aim

The minimum provision of bedside terminal units with adequate gas flow rate for every foreseeable diagnostic/therapeutic modality, also in emergency or in first-fault condition, is the aim of the present document. Criteria used for the suggested values take this aim in consideration, leaving a reasonable safety margin.

Nota editoriale: la prima parte del presente lavoro è stata pubblicata nel Vol. 55, n. 3, 2004

Errata Corrige

Errata corrige: nel Vol. 55, n. 3, 2004; pag 291, riga 13 al posto di
UNI 9507 (Norma Italiana – caratteristiche di sicurezza/prestazione)
leggasi: UNI 9507 rev.2004 (Norma Italiana – caratteristiche di sicurezza/prestazioni e dimensioni)

Indirizzo per la richiesta di estratti

Address for reprints

ALFREDO GALASSINI

E-Mail: alfredo.galassini@virgilio.it

Ambito

Questo documento si riferisce solo alle modalità e/o applicazioni che prevedono l'utilizzo di gas prelevati dalle unità terminali (prese) degli impianti centralizzati di distribuzione di gas medicinali.

Nota: sono esclusi quindi dai campi di applicazione gli utilizzi di gas prelevati da bombole per modalità particolari d'impiego.

Indicazione

Le indicazioni riportate a seguito derivano da quanto segue:

a) per le unità terminali (prese)

Il numero minimo suggerito è stato calcolato in funzione del:

I. Tipo di applicazione prevista.

II. Numero di apparecchi e/o dispositivi utilizzatori che potrebbero essere impiegati per il paziente per quell'applicazione e loro tipo di sorgente motrice di azionamento (se con gas, con quale gas).

III. Peso del rischio di guasto ad una presa e quindi il numero di prese da prevedere come scorta per quell'evento.

IV. Possibilità, in emergenza, di alimentare apparecchi utilizzatori dalle prese del posto letto più vicino.

b) il flusso di gas * (in litri/min) minimo richiesto come disponibile al posto letto/paziente è stato calcolato in funzione di:

I. Tipo di applicazione prevista.

II. Numero di apparecchi e/o dispositivi utilizzatori che potrebbero essere impiegati per il paziente per quell'applicazione e loro tipo di sorgente motrice di azionamento (se con gas, con quale gas).

** Nota: il flusso previsto per ogni tipo di gas e per posto letto/paziente, è indi-*

Scope

This document refers only to modalities and/or methods that foresee the use of gases flowing from terminal units of centralised gas distribution system.

Note: the use of gases flowing from gas cylinders for special treatments is out of the scope of this document.

Indication

The minimum provision of terminal units and gas flows arises from the following:

a) terminal units

Their suggested minimum has been calculated in function of

- Type of foreseeable treatment.

- Amount of medical apparatuses and devices which could be used for patient treatments and their type of power supply source (if gas, which one).

- Weight of the probability of fault of one terminal unit and therefore provision of terminal units to be installed as backup facilities.

- Possibility to supply medical apparatuses, during an emergency, with connections to terminal units of the adjoining bed space.

b) flow rate* (litres per minute) to be available at patient/bed space has been calculated in function of:

- Type of foreseeable treatment.

- Amount of medical apparatuses and devices which could be used for patient treatment and their type of power supply source (if gas, which one).

** Note: for each patient/bed space, the requested flow rate availability for each type of gas is essential for the designer of the gas distribution system, in order to avoid underestimation of the total need.*

spensabile al progettista dell'impianto al fine di evitare sottodimensionamenti dell'impianto stesso.

Le indicazioni sono suddivise in sei tabelle: ogni tabella occupa una pagina e il suo contenuto è riferito ad uno dei seguenti sei tipi di gas medicinali attualmente disponibili e distribuiti tramite impianti centralizzati:

I. Ossigeno	O ₂
II. Protossido d'azoto	N ₂ O
III. Aria medicinale	AM
IV. Aspirazione endocavitaria	Vuoto
V. Anidride carbonica	CO ₂
VI. Aria/Azoto per strumenti	A/N ₂

Ciascuna tabella è suddivisa in sei colonne che indicano rispettivamente:

1. Nome dell'ambiente/reparto interessato nei quali sono presenti posti letto di diagnosi o terapia. La prima colonna è la stessa per ognuna delle sei tabelle; i tipi d'ambiente per uso medico/reparto citati potrebbero non comprendere quello per applicazioni o per reparti particolari: in tal caso va fatto riferimento a quella/o più simile. Alcuni casi/applicazioni particolari sono stati previsti e compaiono nella 1. colonna stessa.

2. La portata nominale in litri/minuto consigliata per ciascuna unità terminale installata ad ogni paziente/posto letto di quel reparto/ambiente.

3. Il numero previsto di unità terminali che potrebbero essere contemporaneamente in uso per ogni paziente/posto letto di quel reparto/ambiente.

4. Il prodotto delle colonne 2 e 3, cioè il valore del flusso totale di gas in litri/minuto ritenuto necessario per ogni paziente/posto letto di quel reparto/ambiente.

5. Il coefficiente di contemporaneità, inferiore ad 1, che esprime la percentua-

Indications are split in six tables of one page each. Each table deals with one of the following six types of medical gases presently available and distributed with pipeline systems:

I. Oxygen	O ₂
II. Nitrous Oxide	N ₂ O
III. Medical Air	MA
IV. Suction	Vacuum
V. Carbon dioxide	CO ₂
VI. Air/Nitrogen for surg. Tools	A/N ₂

Each table is divided in six columns: their contents show respectively:

1. The list of the interested medical Room/Dept. fitted out with beds for diagnostic or therapeutic treatment.

Column 1 is the same for the six tables. The list of Medical rooms/Dept. could not show the names of special Room/Dept. In this case reference has to be given to the more similar one. Special types of cases/application have been taken in account and are shown in Column 1.

2. The suggested nominal flow rate in litres per minute for each terminal unit installed at each patient/bed space in that Room/Dept.

3. The foreseeable amount of terminal units which could be simultaneously in use at each patient/bed space in that Room/Dept.

4. The result of the product of Col. 2 by Col. 3, i.e. the total value of gas flow rate considered necessary for each patient/bed space of that Room/Dept.

5. The coefficient of simultaneity, smaller than one, that gives the percentage of the bed space where diagnostic/therapeutic procedures follow at the same time in that Room/Dept.

6. The minimum suggested provision of terminal units for each bed space

le dei posti letto di quel reparto/ambiente per i quali si prevede possano essere simultaneamente in atto manovre di diagnosi o terapia.

6. Il numero minimo suggerito di unità terminali per ogni posto letto (compresa quella di scorta, da utilizzare in caso di guasto) di quel reparto/ambiente.

Nota: non viene indicata la portata totale per posto letto, parametro derivante da calcolo di competenza del progettista dell'impianto di distribuzione gas medicinali dello specifico ambiente/reparto. All'atto dell'accettazione dell'impianto, dovrà essere data dimostrazione, anche al responsabile del reparto, che i flussi totali erogati siano conformi a quelli previsti e richiesti, seguendo le prescrizioni delle prove d'accettazione delle normative in vigore.

(included the back up one to use in first fault condition) of that Room/Dept.

Note: The total bed space gas flow rate is not shown. The value of this parameter falls under the competence of the designer of the gas distribution system in that specific Room/Dept. During the acceptance procedure of the gas distribution system, evidence shall be given, also to the M.D. in charge of the Room/Dept., that the total available gas flow conforms to the expected and requested one. This test shall follow the Acceptance procedure of the applicable specific Standard.

Ambienti ad uso medico: indicazioni per il numero di unità terminali (prese) ecc.

OSSIGENO					
POSTO LETTO (p.l.) in:	[A] Portata nominale per ogni unità terminale espressa in litri/minuto	[B] Unità terminali contemporaneamente in funzione per p.l.	[A*B] Portata nominale per p.l. (l/min)	[C] Coefficiente di contemporaneità per p.l.	Numero di prese installate per p.l.
DEGENZE					
(es.: Medicina generale, Pneumologia, Cardiologia, Ostetricia post parto, Neonatologia, Pediatria, Dialisi renale, Day Hospital)	5	1	5	0,2	1
RIANIM./TERAPIA INTENS. e SEMI-INTENSIVA					
ICU e grandi ustionati	60	1	60	1	3
ICU sterili e aplasie	60	1	60	1	3
ICU prematuri a rischio e neonatale	60	1	60	1	2
CCU terapia coronarica	60	1	60	1	2
Pneumologia, area semi-intensiva	60	1	60	1	2
DEGENZE CHIRURGIA					
Generale e grandi ustionati	10	1	10	0,3	1
Toracica e vascolare	10	1	10	0,3	1
ORL e maxillo facciale	10	1	10	0,3	1
Day surgery	10	1	10	0,3	1
SALE OPERATORIE					
Generale e ortopedia	20	1	20	1	3**
ORL e maxillo facciale	20	1	20	1	3**
Cardiaca e vascolare	20	2	40	1	3**
Piccoli interventi	20	1	20	1	2*
Ostetricia per cesarei	20	1	20	1	3**
Isola neonatale cesarei	10	1	10	1	3**
**: 1 pensile chirurgo, 1 pensile anestesista, 1 a parete ; * 1 pensile anestesista, 1 a parete					
OSTETRICA					
Induzione	10	1	10	0,2	2
Travaglio/parto	10	1	10	0,2	2
Isola neonatale parto	10	1	10	1	2
ANESTESIA					
Preparazione	15	1	15	1	1
Risveglio/recovery	15	1	15	1	2
Anest. loco- regionale	15	1	15	1	1
PRONTO SOCCORSO					
Emergenza	60	1	60	0,5	2
Attesa barellati	5	1	5	0,2	1
Piccoli interventi	20	1	20	1	2*
*: 1 pensile anestesista, 1 a parete					
ALTRI ambienti					
Diagnostica per immag. (RMN)	10	1	10	0,5	2*
RX e TAC	10	1	10	0,5	2
Endoscopia/gastroscopia	15	1	15	1	1
Ambulatori/medicherie	5	1	5	0,1	1
Cure palliative/Terapia dolore	5	1	5	0,2	1
Implantologia dentale	5	1	5	1	1
Gessi	10	1	10	1	1
Sale settore					
Laboratorio prove funzionali apparecchi	15	1	15	0,2	1
*: prese O2 interne solo se è presente l'allarme di saturazione ambiente per O2 >23,5%; in alternativa prese fuori della sala esami e tubi di alimentazione per apparecchi di materiale non metallico flessibile, passanti la parete amagnetica divisoria.					

NOTA: La norma UNI 737-3 consente una perdita massima di pressione inferiore o uguale al 10% con portata di 40 l/min; la prova di prestazione dell'impianto gas deve rispettare la detta massima diminuzione anche alla portata di progetto.

OXIGEN					
BED SPACE in:	[A] Nominal gasflow for each terminal unit in litres per minute (l /min)	[B] Terminal units in simultaneous use in each bed space	Nominal gasflow in each bed space (l /min) [A*B]	[C] Coefficient of contemporaneity for each bed space	Provision of terminal units at each bed space
WARDS					
(i.e. Medicine, Pneumology, Cardiology, Postpartum Obstetric, Newborns, Peditary, Kidney Dialysis, Day Hospital)	5	1	5	0.2	1
INTENSIVE /SUBINTENSIVE CARE					
ICU and BURNS UNIT	60	1	60	1	3
Sterile ICU and aplasia	60	1	60	1	3
High-risk Premature and neonatal ICU	60	1	60	1	2
Coronary care CCU	60	1	60	1	2
Pneumology, subintensive area	60	1	60	1	2
SURGICAL WARDS					
General and Burns Unit	10	1	10	0.3	1
Thoracic and vascular	10	1	10	0.3	1
OLE and Maxillo-facial	10	1	10	0.3	1
Day Surgery	10	1	10	0.3	1
OPERATING THEATRES					
General and neurosurgical	20	1	20	1	3**
OLE and Maxillo-facial	20	1	20	1	3**
Cardiac and vascular	20	2	40	1	3**
Minor surgery	20	1	20	1	2*
Obstetric for caesarian birth	20	1	20	1	3**
Neonatal isle for caesarian birth	10	1	10	1	3**
**: 1 surgeon ceiling stand, 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount; * 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount					
OBSTETRIC					
Induction	10	1	10	0.2	2
Labour and delivery	10	1	10	0.2	2
Neonatal isle	10	1	10	1	2
ANAESTHESIA					
Induction	15	1	15	1	1
Reawakening and recovery	15	1	15	1	2
Regional anaesthesia	15	1	15	1	1
FIRST AID STATION					
Emergency	60	1	60	0.5	2
Patients on stretcher	5	1	5	0.2	1
Minor treatment	20	1	20	1	2*
*: 1 anaesthetist ceiling stand, 1 wall mount					
OTHER ROOMS					
Imaging Dept. (MR)	10	1	10	0.5	2*
RX, TAC	10	1	10	0.5	2
Endoscopy/ gastroscopy	15	1	15	1	1
Outpatient Dept./Surgery	5	1	5	0.1	1
Palliative care/Pain therapy	5	1	5	0.2	1
Dental medical treatment by implant	5	1	5	1	1
Plaster cast	10	1	10	1	1
Dissection					
Equipment service workroom (per work space)	15	1	15	0.2	1
*: 02 terminal units allowed only if room oxygen saturation control system present and alarming when O2>23,5%; in alternative terminal units outside examination room and flexible non-metallic connection tubes through the amagnetic wall					

NOTE: UNI Standard 737-3 establish a maximum pressure drop smaller or equal to 10% at a flow rate of 40L/min; the performance test of the gas distribution system shall conform with the said maximum pressure drop also at the designed flow rate

PROTOSSIDO DI AZOTO					
POSTO LETTO (p.l.) in:	[A] Portata nominale per ogni unità terminale espressa in litri/minuto	[B] Unità terminali contemporaneamente in funzione per p.l.	[A*B] Portata nominale per p.l. (l/min)	[C] Coefficiente di contemporaneità per p.l.	Numero di prese installate per p.l.
DEGENZE (es.: Medicina generale, Pneumologia, Cardiologia, Ostetricia post parto, Neonatologia, Pediatria, Dialisi renale, Day Hospital)					
RIANIM./TERAPIA INTENS. e SEMI-INTENSIVA					
ICU e grandi ustionati					
ICU sterili e aplasie					
ICU prematuri a rischio e neonatale					
CCU terapia coronarica					
Pneumologia, area semi-intensiva					
DEGENZE CHIRURGIA					
generale e grandi ustionati					
toracica e vascolare					
ORL e maxillo facciale					
Day surgery					
SALE OPERATORIE					
generale e ortopedia	10	1	10	1	3**
ORL e maxillo facciale	10	1	10	1	2*
cardiaca e vascolare	10	1	10	1	2*
piccoli interventi	10	1	10	1	2*
ostetricia per cesarei	10	1	10	1	2*
isola neonatale cesarei					
**: 1 pensile chirurgo, 1 pensile anestesista, 1 a parete; *: 1 pensile anestesista, 1 a parete					
OSTETRICIA					
induzione	10	1	10	0.2	2
travaglio/parto	10	1	10	0.2	2
isola neonatale parto					
ANESTESIA					
preparazione	10	1	10	1	1
risveglio/recovery					
anest. Loco- regionale					
PRONTO SOCCORSO					
emergenza	15	1	15	0.5	1
attesa barellati					
piccoli interventi	10	1	10	1	2*
*: 1 pensile anestesista, 1 a parete					
ALTRI ambienti					
Diagnostica per immag. (RMN)					*
RX e TAC					*
endoscopia/gastroscopia					
Ambulatori/medicherie					
Cure palliative/Terapia dolore					
Implantologia dentale					**
Gessi					
Sale settorie					
Laboratorio prove funzionali apparecchi	15	1	15	0.2	1
* l'utilizzo di N2O è in rilevante decremento: si preferisce indurre l'anestesia per via farmacologica ventilando con miscela O2/aria medicale. L'N2O richiede 15 ricambi/ora d'aria ambiente, sistemi d'evacuazione gas attivi e di tener conto delle norme per i controlli sul personale, sugli ambienti e sugli impianti.					
**: se impiegata, viene utilizzata miscela 50% O2/N2O da bombole					

NOTA: La norma UNI 737-3 consente una perdita massima di pressione inferiore o uguale al 10% con portata di 40 l/min; la prova di prestazione dell'impianto gas deve rispettare la detta massima diminuzione anche alla portata di progetto.

NITROUS OXIDE						
BED SPACE in:	[A] Nominal gasflow for each terminal unit in litres per minute (/min)	[B] Terminal units in simultaneous use in each bed space	Nominal gasflow in each bed space (/min) [A*B]	[C] Coefficient of contemporaneity for each bed space	Provision of terminal units at each bed space	
WARDS						
(i.e. Medicine, Pneumology, Cardiology, Postpartum Obstetric, Newborns, Peditary, Kidney Dialysis, Day Hospital)						
INTENSIVE /SUBINTENSIVE CARE						
ICU and BURNS UNIT						
Sterile ICU and aplesia						
High-risk Premature and neonatal ICU						
Coronary care CCU						
Pneumology, subintensive area						
SURGICAL WARDS						
General and Burns Unit						
Thoracic and vascular						
OLE and Maxillo-facial						
Day Surgery						
OPERATING THEATRES						
General and neurosurgical	10	1	10	1	3**	
OLE and Maxillo-facial	10	1	10	1	2*	
Cardiac and vascular	10	1	10	1	2*	
Minor surgery	10	1	10	1	2*	
Obstetric for caesarian birth	10	1	10	1	2*	
Neonatal isle for caesarian birth						
**: 1 surgeon ceiling stand, 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount; * 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount						
OBSTETRIC						
Induction	10	1	10	0.2	2	
Labour and delivery	10	1	10	0.2	2	
Neonatal isle						
ANAESTHESIA						
Induction	10	1	10	1	1	
Reawakening and recovery						
Regional anaesthesia						
FIRST AID STATION						
Emergency	15	1	15	0.5	1	
Patients on stretcher						
Minor treatment	10	1	10	1	2*	
*: 1 anaesthesist ceiling stand, 1 wall mount						
OTHER ROOMS						
Imaging Dept. (MR)					*	
RX , TAC					*	
Endoscopy/ gastroscopy						
Outpatient Dept./Surgery						
Palliative care/Pain therapy						
Dental medical treatment by implant					**	
Plaster cast						
Dissection						
Equipment service workroom (per work space)	15	1	15	0.2	1	
*: the use of N2O is remarkably decreasing: pharma-induced anaesthesia is preferred while lung ventilation is assured with Air/Oxygen mixtures. N2O requires 15 room air changes/hour, active gas scavenging systems and to follow the standards for medical staff safety						
**: if requested, a 50% O2/N2O is supplied by cylinders filled with that specific gas mixture						

NOTE: UNI Standard 737-3 establish a maximum pressure drop smaller or equal to 10% at a flow rate of 40L/min; the performance test of the gas distribution system shall conform with the said maximum pressure drop also at the designed gas flow rate.

Ambienti ad uso medico: indicazioni per il numero di unità terminali (prese) ecc.

ARIA MEDICALE					
POSTO LETTO (p.l.) in:	[A] Portata nominale per ogni unità terminale espressa in litri/minuto	[B] Unità terminali contemporaneamente in funzione per p.l.	Portata nominale per p.l. (l/min) [A*B]	[C] Coefficiente di contemporaneità per p.l.	Numero di prese installate per p.l.
DEGENZE					
(es.: Medicina generale, Pneumologia, Cardiologia, Ostetricia post parto, Neonatologia, Pediatria, Dialisi renale, Day Hospital)	10	1	10	0.1	1*
RIANIM./TERAPIA INTENS. e SEMI-INTENSIVA					
ICU e grandi ustionati	30	1	30	1	2
ICU sterili e aplasie	30	1	30	1	2
ICU prematuri a rischio e neonatale	60	1	60	1	2
CCU terapia coronarica	30	1	30	1	1
Pneumologia, area semi-intensiva	30	1	30	1	1
DEGENZE CHIRURGIA					
generale e grandi ustionati	30	1	30	0.3	1
toracica e vascolare	30	1	30	0.3	1
ORL e maxillo facciale	30	1	30	0.3	1
Day surgery	30	1	30	0.3	1
SALE OPERATORIE					
generale e ortopedia	15	1	15	1	3**
ORL e maxillo facciale	15	1	15	1	2*
cardiaca e vascolare	15	1	15	1	2*
piccoli interventi	15	1	15	1	2*
ostetricia per cesarei	20	1	20	1	2*
isola neonatale cesarei	10	1	10	1	2*
**: 1 pensile chirurgo, 1 pensile anestesista, 1 a parete; *: 1 pensile, 1 a parete					
OSTETRICIA					
induzione	10	1	10	0.3	2
travaglio/parto	10	1	10	0.3	2
isola neonatale parto	10	1	10	1	1
ANESTESIA					
preparazione	15	1	15	1	1
risveglio/recovery	15	1	15	1	1
anest. Loco- regionale					
PRONTO SOCCORSO					
emergenza	30	1	30	0.5	1
attesa barellati	10	1	10	0.1	1
piccoli interventi	15	1	15	1	2*
*: 1 pensile, 1 a parete					
ALTRI ambienti					
Diagnostica per immag. (RMN)	40	1	40	0.5	1
RX e TAC	40	1	40	0.5	1
endoscopia/gastroscopia	15	1	15	1	1
Ambulatori/medicherie					
Cure palliative/Terapia dolore					
Implantologia dentale					
Gessi	10	1	10	1	1
Sale settorie					
Laboratorio prove funzionali apparecchi	60	1	60	1	1

NOTA: La norma UNI 737-3 consente una perdita massima di pressione inferiore o uguale al 10% con portata di 40 l/min; la prova di prestazione dell'impianto gas deve rispettare la detta massima diminuzione anche alla portata di progetto.

MEDICAL AIR					
BED SPACE in:	[A] Nominal gasflow for each terminal unit in litres per minute (l /min)	[B] Terminal units in simultaneous use in each bed space	Nominal gasflow in each bed space (l /min) [A *B]	[C] Coefficient of contemporaneity for each bed space	Provision of terminal units at each bed space
WARDS					
(i.e. Medicine, Pneumology, Cardiology, Postpartum Obstetric, Newborns, PEDIATRY, Kidney Dialysis, Day Hospital)	10	1	10	0.1	1*
*: if requested					
INTENSIVE /SUBINTENSIVE CARE					
ICU and BURNS UNIT	30	1	30	1	2
Sterile ICU and aplasia	30	1	30	1	2
High-risk Premature and neonatal ICU	60	1	60	1	2
Coronary care CCU	30	1	30	1	1
Pneumology, subintensive area	30	1	30	1	1
SURGICAL WARDS					
General and Burns Unit	30	1	30	0.3	1
Thoracic and vascular	30	1	30	0.3	1
OLE and Maxillo-facial	30	1	30	0.3	1
Day Surgery	30	1	30	0.3	1
OPERATING THEATRES					
General and neurosurgical	15	1	15	1	3**
OLE and Maxillo-facial	15	1	15	1	2*
Cardiac and vascular	15	1	15	1	2*
Minor surgery	15	1	15	1	2*
Obstetric for caesarian birth	20	1	20	1	2*
Neonatal isle for caesarian birth	10	1	10	1	2*
**: 1 surgeon ceiling stand, 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount; * 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount					
OBSTETRIC					
Induction	10	1	10	0.3	2
Labour and delivery	10	1	10	0.3	2
Neonatal isle	10	1	10	1	1
ANAESTHESIA					
Induction	15	1	15	1	1
Reawakening and recovery	15	1	15	1	1
Regional anaesthesia					
FIRST AID STATION					
Emergency	30	1	30	0.5	1
Patients on stretcher	10	1	10	0.1	1
Minor treatment	15	1	15	1	2*
*: 1 ceiling stand, 1 wall mount					
OTHER ROOMS					
Imaging Dept. (MR)	40	1	40	0.5	1
RX , TAC	40	1	40	0.5	1
Endoscopy/ gastroscopy	15	1	15	1	1
Outpatient Dept./Surgery					
Palliative care/Pain therapy					
Dental medical treatment by implant					
Plaster cast	10	1	10	1	1
Dissection					
Equipment service workroom (per work space)	60	1	60	1	1

NOTE: UNI Standard 737-3 establish a maximum pressure drop smaller or equal to 10% at a flow rate of 40L/min; the performance test of the gas distribution system shall conform with the said maximum pressure drop also at the designed gas flow rate.

ASPIRAZIONE ENDOCAVITARIA (VUOTO)					
POSTO LETTO (p.l.) in:	[A] Portata nominale per ogni unità terminale espressa in litri/minuto	[B] Unità terminali contemporaneamente in funzione per p.l.	Portata nominale per p.l. (l/min) [A*B]	[C] Coefficiente di contemporaneità per p.l.	Numero di prese installate per p.l.
DEGENZE					
(es.: Medicina generale, Pneumologia, Cardiologia, Ostetricia post parto, Neonatologia, Pediatria, Dialisi renale, Day Hospital)	10	1	10	0.3	1
RIANIM./TERAPIA INTENS. e SEMIINTENSIVA					
ICU e grandi ustionati	45	1	45	1	3
ICU sterili e aplasie	45	1	45	1	3
ICU prematuri a rischio e neonatale	45	1	45	1	3
CCU terapia coronarica	30	1	30	0.3	1
Pneumologia, area semi-intensiva	30	1	30	1	1
DEGENZE CHIRURGIA					
generale e grandi ustionati	30	1	30	0.3	1
toracica e vascolare	40	1	40	0.3	3
ORL e maxillo facciale	30	1	30	0.3	1
Day surgery	30	1	30	0.5	1
SALE OPERATORIE					
generale e ortopedia	30	2	60	1	3**
ORL e maxillo facciale	30	2	60	1	2*
cardiaca e vascolare	30	2	60	1	2*
piccoli interventi	30	2	60	1	2*
ostetricia per cesarei	30	2	60	1	3**
isola neonatale cesarei	30	2	60	1	3
**: 1 pensile chirurgo, 1 pensile anestesista, 1 a parete; *: 1 pensile anestesista, 1 a parete					
OSTETRICIA					
induzione	30	2	60	0.5	2
travaglio/parto	30	2	60	0.5	2
isola neonatale parto	30	1	30	1	2
ANESTESIA					
preparazione	20	1	20	1	1
risveglio/recovery	20	1	20	1	1
anest. Loco- regionale	20	1	20	1	1
PRONTO SOCCORSO					
emergenza	45	1	45	0.5	2
attesa barellati	10	1	10	0.3	1
piccoli interventi	30	2	60	1	2*
*: 1 pensile anestesista, 1 a parete					
ALTRI ambienti					
Diagnostica per immag. (RMN)	10	1	10	0.5	2
RX e TAC	10	1	10	0.5	2
endoscopia/gastroscopia	10	1	10	0.3	2
Ambulatori/medicherie	10	1	10	0.1	1
Cure palliative/Terapia dolore	40	1	40	0.5	1
Implantologia dentale					
Gessi	20	1	20	0.5	1
Sale settorie	40	1	40	0.5	1
Laboratorio prove funzionali apparecchi	60	1	60	1	1

NOTA: La norma UNI 737-3 consente una perdita massima di pressione inferiore o uguale al 10% con portata di 40 l/min; la prova di prestazione dell'impianto gas deve rispettare la detta massima diminuzione anche alla portata di progetto.

VACUUM					
BED SPACE in:	[A] Nominal gasflow for each terminal unit in litres per minute (l /min)	[B] Terminal units in simultaneous use in each bed space	Nominal gasflow in each bed space (l /min) [A*B]	[C] Coefficient of contemporaneity for each bed space	Provision of terminal units at each bed space
WARDS					
(i.e. Medicine, Pneumology, Cardiology, Postpartum Obstetric, Newborns, Peditary, Kidney Dialysis, Day Hospital)	10	1	10	0.3	1
INTENSIVE /SUBINTENSIVE CARE					
ICU and BURNS UNIT	45	1	45	1	3
Sterile ICU and aplasia	45	1	45	1	3
High-risk Premature and neonatal ICU	45	1	45	1	3
Coronary care CCU	30	1	30	0.3	1
Pneumology, subintensive area	30	1	30	1	1
SURGICAL WARDS					
General and Burns Unit	30	1	30	0.3	1
Thoracic and vascular	40	1	40	0.3	3
OLE and Maxillo-facial	30	1	30	0.3	1
Day Surgery	30	1	30	0.5	1
OPERATING THEATRES					
General and neurosurgical	30	2	60	1	3**
OLE and Maxillo-facial	30	2	60	1	2*
Cardiac and vascular	30	2	60	1	2*
Minor surgery	30	2	60	1	2*
Obstetric for caesarian birth	30	2	60	1	3**
Neonatal isle for caesarian birth	30	2	60	1	3
**: 1 surgeon ceiling stand, 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount; * 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount					
OBSTETRIC					
Induction	30	2	60	0.5	2
Labour and delivery	30	2	60	0.5	2
Neonatal isle	30	1	30	1	2
ANAESTHESIA					
Induction	45	1	45	0.5	2
Reawakening and recovery	10	1	10	0.3	1
Regional anaesthesia	30	2	60	1	2*
FIRST AID STATION					
Emergency	30	1	30	0.5	1
Patients on stretcher	10	1	10	0.1	1
Minor treatment	15	1	15	1	2*
*: 1 ceiling stand, 1 wall mount					
OTHER ROOMS					
Imaging Dept. (MR)	10	1	10	0.5	2
RX , TAC	10	1	10	0.5	2
Endoscopy/ gastroscopy	10	1	10	0.3	2
Outpatient Dept./Surgery	10	1	10	0.1	1
Palliative care/Pain therapy	40	1	40	0.5	1
Dental medical treatment by implant					
Plaster cast	20	1	20	0.5	1
Dissection	40	1	40	0.5	1
Equipment service workroom (per work space)	60	1	60	1	1

NOTE: UNI Standard 737-3 establish a maximum pressure drop smaller or equal to 10% at a flow rate of 40L/min; the performance test of the gas distribution system shall conform with the said maximum pressure drop also at the designed gas flow rate.

Ambienti ad uso medico: indicazioni per il numero di unità terminali (prese) ecc.

ANIDRIDE CARBONICA						
POSTO LETTO (p.l.) in:	[A] Portata nominale per ogni unità terminale espressa in litri/minuto	[B] Unità terminali contemporaneamente in funzione per p.l.	Portata nominale per p.l. (l/min) [A*B]	[C] Coefficiente di contemporaneità per p.l.	Numero di prese installate per p.l.	
DEGENZE (es.: Medicina generale, Pneumologia, Cardiologia, Ostetricia post parto, Neonatologia, Pediatria, Dialisi renale, Day Hospital)						
RIANIM./TERAPIA INTENS. e SEMIINTENSIVA						
ICU e grandi ustionati						
ICU sterili e aplasie						
ICU prematuri a rischio e neonatale						
CCU terapia coronarica						
Pneumologia, area semi-intensiva						
DEGENZE CHIRURGIA						
generale e grandi ustionati						
toracica e vascolare						
ORL e maxillo facciale						
Day surgery						
SALE OPERATORIE						
generale e ginecologia	5	1	5	0,2	2*	
ORL e maxillo facciale						
cardiaca e vascolare						
piccoli interventi						
ostetricia per cesarei						
isola neonatale cesarei						
	*: 1 pensile chirurgo, 1 a parete					
OSTETRICIA						
induzione						
travaglio/parto						
isola neonatale parto						
ANESTESIA						
preparazione						
risveglio/recovery						
anest. Loco- regionale						
PRONTO SOCCORSO						
emergenza						
attesa barellati						
piccoli interventi	20	1	20	1	2*	
	*: 1 pensile anestesista, 1 a parete					
ALTRI ambienti						
Diagnostica per immag. (RMN)						
RX e TAC						
endoscopia/gastroscopia						
Ambulatori/medicherie						
Cure palliative/Terapia dolore						
Implantologia dentale						
Gessi						
Sale settorie						
Laboratorio prove funzionali apparecchi	5	1	5	0,2	1	

NOTA: La norma UNI 737-5 consente una perdita massima di pressione inferiore o uguale al 10% con portata di 40 l/min; la prova di prestazione dell'impianto gas deve rispettare la detta massima diminuzione anche alla portata di progetto.

CARBON DIOXIDE					
BED SPACE in:	[A] Nominal gasflow for each terminal unit in litres per minute (/min)	[B] Terminal units in simultaneous use in each bed space	Nominal gasflow in each bed space (/min) [A*B]	[C] Coefficient of contemporaneity for each bed space	Provision of terminal units at each bed space
WARDS					
(i.e. Medicine, Pneumology, Cardiology, Postpartum Obstetric, Newborns, PEDIATRY, Kidney Dialysis, Day Hospital)					
INTENSIVE /SUBINTENSIVE CARE					
ICU and BURNS UNIT					
Sterile ICU and aplasia					
High-risk Premature and neonatal ICU					
Coronary care CCU					
Pneumology, subintensive area					
SURGICAL WARDS					
General and Burns Unit					
Thoracic and vascular					
OLE and Maxillo-facial					
Day Surgery					
OPERATING THEATRES					
General and neurosurgical	5	1	5	0.2	2*
OLE and Maxillo-facial					
Cardiac and vascular					
Minor surgery					
Obstetric for caesarian birth					
Neonatal isle for caesarian birth					
**: 1 surgeon ceiling stand, 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount; * 1 anaesth. ceiling stand, 1 wall mount					
OBSTETRIC					
Induction					
Labour and delivery					
Neonatal isle					
ANAESTHESIA					
Induction					
Reawakening and recovery					
Regional anaesthesia					
FIRST AID STATION					
Emergency					
Patients on stretcher					
Minor treatment	20	1	20	1	2*
*: 1 ceiling stand, 1 wall mount					
OTHER ROOMS					
Imaging Dept. (MR)					
RX, TAC					
Endoscopy/ gastroscopy					
Outpatient Dept./Surgery					
Palliative care/Pain therapy					
Dental medical treatment by implant					
Plaster cast					
Dissection					
Equipment service workroom (per work space)	5	1	5	0.2	1

NOTE: UNI Standard 737-3 establish a maximum pressure drop smaller or equal to 10% at a flow rate of 40L/min; the performance test of the gas distribution system shall conform with the said maximum pressure drop also at the designed gas flow rate.

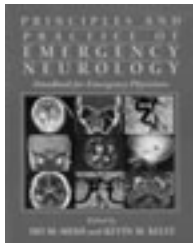
Ambienti ad uso medico: indicazioni per il numero di unità terminali (prese) ecc.

ARIA / AZOTO per STRUMENTI					
POSTO LETTO (p.l.) in:	[A] Portata nominale per ogni unità terminale espressa in litri/minuto	[B] Unità terminali contemporaneamente in funzione per p.l.	Portata nominale per p.l. (l/min) [A*B]	[C] Coefficiente di contemporaneità per p.l.	Numero di prese installate per p.l.
DEGENZE					
(es.: Medicina generale, Pneumologia, Cardiologia, Ostetricia post parto, Neonatologia, Pediatria, Dialisi renale, Day Hospital)					
RIANIM/TERAPIA INTENS. e SEMIINTENSIVA					
ICU e grandi ustionati					
ICU sterili e aplasie					
ICU prematuri a rischio e neonatale					
CCU terapia coronarica					
DEGENZE CHIRURGIA					
generale e grandi ustionati					
toracica e vascolare					
ORL e maxillo facciale					
Day surgery					
SALE OPERATORIE					
generale e neurochirurgia	300	1	300	0.2	1*
ORL e maxillo facciale	300	1	300	0.2	1*
cardiaca e vascolare	300	1	300	0.2	1*
piccoli interventi	300	1	300	0.2	1*
ostetricia per cesarei					
isola neonatale cesarei					
*: pensile chirurgo o a parete; per diminuire il riscaldamento tissutale, i taglianti e gli abrasivi sono usati a bassa velocità con pressione ridotta, inserendo un riduttore sulla presa di alimentazione					
OSTETRICIA					
induzione					
travaglio/parto					
isola neonatale parto					
ANESTESIA					
preparazione					
risveglio/recovery					
anest. Loco- regionale					
PRONTO SOCCORSO					
emergenza	300	1	300	0.2	1
attesa barellati					
piccoli interventi	300	1	300	0.2	1
ALTRI ambienti					
Diagnostica per immag. (RMN)					
RX e TAC					
endoscopia/gastroscopia					
Ambulatori/medicherie					
Cure palliative/Terapia dolore					
Implantologia dentale	300	1	300	0.2	1
Gessi	300	1	300	0.2	1*
Sale settorie	300	1	300	0.2	1
Laboratorio prove funzionali apparecchi	300	1	300	0.2	1
*: per diminuire il riscaldamento tissutale, i taglianti e gli abrasivi sono usati a bassa velocità con pressione ridotta, inserendo un riduttore sulla presa di alimentazione					

NOTA: La norma UNI 737-3 consente una perdita massima di pressione inferiore o uguale al 10% con portata di 40 l/min; la prova di prestazione dell'impianto gas deve rispettare la detta massima diminuzione anche alla portata di progetto.

AIR/NITROGEN FOR SURG. TOOLS					
BED SPACE in:	[A] Nominal gasflow for each terminal unit in litres per minute (/min)	[B] Terminal units in simultaneous use in each bed space	Nominal gasflow in each bed space (/min) [A*B]	[C] Coefficient of contemporaneity for each bed space	Provision of terminal units at each bed space
WARDS					
(i.e. Medicine, Pneumology, Cardiology, Postpartum Obstetric, Newborns, Peditary, Kidney Dialysis, Day Hospital)					
INTENSIVE /SUBINTENSIVE CARE					
ICU and BURNS UNIT					
Sterile ICU and aplasia					
High-risk Premature and neonatal ICU					
Coronary care CCU					
Pneumology, subintensive area					
SURGICAL WARDS					
General and Burns Unit					
Thoracic and vascular					
OLE and Maxillo-facial					
Day Surgery					
OPERATING THEATRES					
General and neurosurgical	300	1	300	0.2	1*
OLE and Maxillo-facial	300	1	300	0.2	1*
Cardiac and vascular	300	1	300	0.2	1*
Minor surgery	300	1	300	0.2	1*
Obstetric for caesarian birth					
Neonatal isle for caesarian birth					
**: 1 surgeon ceiling stand; 1; anaest ceiling stand, 1 wall mount; * 1 anaest. ceiling stand, 1 wall mount. For avoiding excessive tissutal warming up, cutters and abrasion tools are used at lower speed by decreasing the driving pressure with a pressure regulator					
OBSTETRIC					
Induction					
Labour and delivery					
Neonatal isle					
ANAESTHESIA					
Induction					
Reawakening and recovery					
Regional anaesthesia					
FIRST AID STATION					
Emergency	300	1	300	0.2	1
Patients on stretcher					
Minor treatment	300	1	300	0.2	1
OTHER ROOMS					
Imaging Dept. (MR)					
RX , TAC					
Endoscopy/ gastroscopy					
Outpatient Dept./Surgery					
Palliative care/Pain therapy					
Dental medical treatment by implant	300	1	300	0.2	1
Plaster cast	300	1	300	0.2	1*
Dissection	300	1	300	0.2	1
Equipment service workroom (per work space)	300	1	300	0.2	1
*: For avoiding excessive tissutal warming up, cutters and abrasion tools are used at lower speed by decreasing the driving pressure with a pressure regulator					

NOTE: UNI Standard 737-3 establish a maximum pressure drop smaller or equal to 10% at a flow rate of 40L/min; the performance test of the gas distribution system shall conform with the said maximum pressure drop also at the designed gas flow rate.



**Principles and practices of emergency neurology.
Handbook for emergency physicians**

Edito da Sid M. Shah e Kevin M. Kelly

Oxford: Oxford University Press, 2003, pp. 454, € 40.00
(US\$55.00) (brossura). ISBN 0521009804

Le emergenze neurologiche e neurochirurgiche spesso presentano notevoli difficoltà diagnostiche terapeutiche per i medici operanti nei Dipartimenti di Emergenza, soprattutto quando non sono immediatamente disponibili consulenti con competenze specifiche. Il testo rappresenta una valida guida diagnostico-terapeutica per i medici di pronto soccorso. Il volume può essere utile anche agli specializzandi ed ai giovani specialisti di discipline della sfera neurologica come guida alla consultazione rapida.

L'opera è strutturata in modo efficace e ben organizzato. La prima sezione è dedicata alle tecniche diagnostiche cliniche e strumentali. Segue una parte nella quale si affrontano gli aspetti diagnostici differenziali dei più comuni sintomi neurologici.

Ciascun capitolo dedicato alle condizioni neurologiche specifiche comprende un'ampia parte iniziale dedicata agli aspetti diagnostici, seguita da una più concisa sezione incentrata sui cenni di terapia.

La componente iconografica di ciascun capitolo è adeguata agli obiettivi degli autori ed al tipo di lettore cui è dedicato il testo.

Molto ben organizzate sono le "flow-charts" diagnostiche presenti in alcuni

Neurological and neuro-surgery emergencies can often be very difficult for doctors working in Emergency Departments to diagnose and treat, particularly when consultants with such specific skills and experience may not be immediately on hand. This paper provides a useful guide to diagnosis and therapy for emergency service practitioners. The information contained herein may also be of value to post-graduates specialising in these fields as well as young specialists starting out.

The book has an efficient and well-organized layout: The first section deals with clinical and instrumental diagnostic techniques and is followed by a further part which focuses on the differential diagnostic aspects of the most common neurological symptoms. Each chapter devoted to a specific neurological condition includes an ample introductory part covering diagnostic aspects, followed by a more concise section outlining therapies.

The visual component of each chapter is adequate for the authors' purposes and for the type of reader envisaged.

The diagnostic flow-charts presented in certain chapters are well thought out and contribute to making the steps

capitoli. Queste contribuiscono a rendere intuitivi i passaggi necessari per giungere alla corretta interpretazione del quadro clinico.

I disegni e gli schemi che accompagnano i diversi capitoli sono chiari, concisi e molto esplicativi. Un valido ausilio alla comprensione del testo.

Il testo esplora in modo diffuso tutte le possibili emergenze neurologiche e pertanto appare esaustivo nella sostanza.

Ogni capitolo è stato redatto da autori provvisti di un'elevata competenza specifica nel singolo argomento trattato. Per questa ragione non tutti i capitoli sono uniformi nell'impostazione ed alcuni presentano una revisione della letteratura non adeguatamente aggiornata.

La valutazione complessiva dell'opera è positiva, questo è un testo snello, chiaro e conciso e che fornisce utili indicazioni in un campo nel quale la chiarezza interpretativa non sempre è scontata.

(Roberto Assietti)

necessary in order to achieve a correct interpretation of the clinical circumstances intuitive.

The drawings and diagrams accompanying the various chapters are clear, concise and explicative and contribute greatly to the clarity of the text.

The guide explores all possible neurological emergencies in depth and appears to be exhaustive on the subject.

Each chapter is edited by highly qualified authors possessing specialised knowledge of the individual topics covered. This explains why the layout varies from chapter to chapter and why some present an insufficiently up-to-date review of the literature.

The overall impression of the work is positive: the text is trim, clear, concise and provides useful information in a field in which clarity of interpretation is not always a given.

(Roberto Assietti)



Techniques in Extracorporeal Circulation - 4 Ed.

Philip H. Kay e Christopher M. Munsch

London: Arnold, 2004, pp 384, € 110.00 (cartonato).
ISBN 0340807237 (HB)

La tecnica di circolazione extracorporea, fin dalla sua introduzione, si è imposta come componente fondamentale nella chirurgia cardiaca e vascolare, ed ha subito una rapida evoluzione grazie al progressivo perfezionamento delle apparecchiature impiegate.

Il testo costituisce una buona guida per chi si avvicina per la prima volta a

Extracorporeal Circulation Technique has instilled itself as an essential component in cardiac and vascular surgery right from its first introduction and has undergone rapid evolution thanks to the progressive perfecting of the equipment used.

The text provides a useful guide for those taking their first steps in this field and may also be of aid as a rapid guide

questo tipo di tecniche. Inoltre, il volume può essere utile agli specializzandi di altre discipline come guida alla consultazione rapida.

L'opera inizia con un capitolo dedicato ad un breve excursus sugli albori di questa tecnica. Seguono alcuni capitoli dedicati alla spiegazione più dettagliata delle tecniche specifiche attualmente utilizzate e all'impatto fisiopatologico che queste ultime hanno sull'organismo.

Un altro capitolo affronta le problematiche anestesologiche più comuni nella chirurgia del by-pass cardiopolmonare.

L'opera si conclude illustrando gli sviluppi più recenti di questo tipo di tecniche e le linee guida di applicazione seguite in Europa, con particolare attenzione alla realtà inglese e agli stati Uniti.

Ogni capitolo è redatto da autori di competenza specifica nell'argomento trattato, per questo non tutti i capitoli appaiono uniformi nell'impostazione. I disegni e gli schemi presentati nei diversi capitoli sono chiari e funzionali, costituendo un valido ausilio nella rapida lettura e comprensione del testo.

(Elena Costantini)

to those undertaking specialisations in other disciplines.

The book opens with a chapter devoted to a brief history of the technique followed by a number of chapters providing detailed explanations of the specific techniques currently in use and the physio-pathological impact of these on the organism.

A further chapter addresses the anaesthesiological issues which arise most frequently in cardio-pulmonary by-pass surgery.

The book concludes with an overview of the most recent developments in this type of technique and the guidelines applied in Europe, with particular attention being paid to Great Britain and The United States.

Each chapter is edited by an author having specific competence in the topic dealt with, and this may explain why not all chapters present a uniform layout. The drawings and diagrams illustrating the various parts of the book are both clear and functional, and contribute to ease of reading and comprehension of the text.

(Elena Costantini)



Giuda pratica di Anestesia e Rianimazione

Alessandra Canneti

Roma: MB Edizioni, 2004, pp 400, (brossura).

ISBN 8888607072

È un manuale di facile consultazione, utile sia allo specializzando sia allo specialista. Riporta i protocolli di diagnosi e terapia, gli algoritmi per la valutazione

An easy manual to consult, of practical use both to the seasoned practitioner and the student doctor. It provides protocols for diagnosis and treatment, algo-

del paziente nel postoperatorio e in presenza di vie aeree difficili, fornisce nozioni di tossicologia e di primo soccorso (BLS e ALS).

Un capitolo è dedicato in modo sintetico ai farmaci e alla terapia infusionale di maggior impiego nel campo specialistico per cui il libro si propone.

I disegni, gli schemi e le tabelle che accompagnano i diversi capitoli sono chiari, concisi e molto esplicativi. Il testo risulta di facile consultazione e di valido ausilio alla pratica clinica quotidiana.

(Giuseppe Marraro)

rithms for patient assessment both post-surgery and in the presence of difficult airways as well as outlining aspects of toxicology and first aid (BLS e ALS).

A chapter is dedicated to an overview of drugs and the most widely used infusion therapy in the specialist area that the book is dedicated to.

The drawings, graphs and tables which accompany the various chapters are clear, concise and explanatory. The volume is reader-friendly and will come in handy in everyday clinical practice.

(Giuseppe Marraro)

Corso Itinerante

SIARED / AAROI ECM 2005

Modulo 1

Il controllo delle vie aeree nella pratica clinica anestesiologicala e rianimatoria

ANTONIO FANTONI - DARIO COLOMBO - ALESSANDRA FAVERO - ANDREA LESMO
GIANMARIO MONZA - MASSIMO RAFFAELI - DONATA RIPAMONTI
MAURIZIO VOLONTÈ

Modulo 2

La neuroprotezione in neuroanestesia e neuroranimazione

ETTORE ZEI - ALFREDO DEL GAUDIO - MARCO GEMMA - ENRICO LAUTA
PIETRO PAOLO MARTORANO - CESARE VITTORI

Modulo 3

Le emergenze intra- extra-ospedaliere e il trasporto del paziente critico

DAVIDE CORDERO - GAETANO DI PIETRO - ROBERTO MANNELLA
TOMMY MORRA - SALVATORE NICOSIA - ALBERTO RATTO

Modulo 4

La gestione delle emergenze ostetriche e neonatali dal punto di vista anestesiologicalo e rianimatorio

GIUSEPPE MARRARO - SILVIA CODELEONCINI - GIANNEMILIO FURICCHIA
ELENA GALASSINI - BRUNELLA PAGNONI - ENZO VALTANCOLI

Modulo 5

La gestione del paziente gravemente intossicato

ROBERTO ZOPPELLARI - GUIDO BERNAREGGI - RAFFAELLA BUTERA
CARLO LOCATELLI - DAVIDE LONATI - VALERIA MARGHERITA PETROLINI
AMEDEO PIGNATARO

Modulo 6

Update sui curari

YIGAL LEYKIN - VITTORIO ANTONAGLIA - PAOLA FIORESE
GABRIELLA NADALIN - FULVIA PILLER - EZIO VINCENTI

CALENDARIO

<p><i>19 marzo 2005</i></p> <p>BARI modulo 1 FIRENZE modulo 2 MILANO modulo 3 NAPOLI modulo 4 ORISTANO modulo 5 PADOVA modulo 6</p>	<p><i>2 aprile 2005</i></p> <p>ALESSANDRIA modulo 1 BOLOGNA modulo 2 LAMETIA T. modulo 3 PALERMO modulo 4 ROMA modulo 5 S.B. del TRONTO modulo 6</p>
<p><i>16 aprile 2005</i></p> <p>BARI modulo 2 FIRENZE modulo 3 MILANO modulo 4 NAPOLI modulo 5 ORISTANO modulo 6 PADOVA modulo 1</p>	<p><i>30 aprile 2005</i></p> <p>ALESSANDRIA modulo 2 BOLOGNA modulo 3 LAMETIA T. modulo 4 PALERMO modulo 5 ROMA modulo 6 S.B. del TRONTO modulo 1</p>
<p><i>14 maggio 2005</i></p> <p>BARI modulo 3 FIRENZE modulo 4 MILANO modulo 5 NAPOLI modulo 6 ORISTANO modulo 1 PADOVA modulo 2</p>	<p><i>28 maggio 2005</i></p> <p>ALESSANDRIA modulo 3 BOLOGNA modulo 4 LAMETIA T. modulo 5 PALERMO modulo 6 ROMA modulo 1 S.B. del TRONTO modulo 2</p>
<p><i>11 giugno 2005</i></p> <p>BARI modulo 4 FIRENZE modulo 5 MILANO modulo 6 NAPOLI modulo 1 ORISTANO modulo 2 PADOVA modulo 3</p>	<p><i>25 giugno 2005</i></p> <p>GENOVA modulo 4 BOLOGNA modulo 5 LAMETIA T. modulo 6 PALERMO modulo 1 TERNI modulo 2 S.B. del TRONTO modulo 3</p>
<p><i>10 settembre 2005</i></p> <p>BARI modulo 5 FIRENZE modulo 6 MILANO modulo 1 NAPOLI modulo 2 ORISTANO modulo 3 PADOVA modulo 4</p>	<p><i>24 settembre 2005</i></p> <p>ALESSANDRIA modulo 5 BOLOGNA modulo 6 LAMETIA T. modulo 1 PALERMO modulo 2 TERNI modulo 3 S.B. del TRONTO modulo 4</p>
<p><i>22 ottobre 2005</i></p> <p>BARI modulo 6 FIRENZE modulo 1 MILANO modulo 2 NAPOLI modulo 3 ORISTANO modulo 4 PADOVA modulo 5</p>	<p><i>5 novembre 2005</i></p> <p>ALESSANDRIA modulo 6 BOLOGNA modulo 1 LAMETIA T. modulo 2 PALERMO modulo 3 TERNI modulo 4 S.B. del TRONTO modulo 5</p>

INDEX VOLUME 55 - 2004

FASCICOLO 1

EDITORIALE / EDITORIAL

G.A. Marraro 7

L'ARGOMENTO DEL GIORNO / TOPIC OF THE DAY

Tecniche e terapie non convenzionali per il trattamento del dolore / Unconventional techniques and therapies for pain treatment

M. Lucchetti 8

REVIEW SU INVITO / INVITED REVIEW

Revisione dell'insufficienza renale acuta in terapia intensiva: il punto di vista del nefrologo / A review of acute renal failure in intensive care unit the nephrologist's viewpoint

M. Beccari 33

ARTICOLO ORIGINALE / ORIGINAL ARTICLE

Midazolam vs Propofol nella sedazione controllata dal paziente per settoplastica ambulatoriale / Midazolam vs Propofol for patient-controlled sedation in ambulatory septoplasty

Varol Çeliker, Elif Başgöl, Şennur Uzun and Ülkü Aypar 79

CASI CLINICI / CASE REPORTS

Movimenti di massa del tronco e degli arti inferiori in una malata con morte cerebrale: descrizione di un caso e revisione della letteratura / Massive jerkings of the trunk and of the lower limbs in a brain dead patient: a case report and review of the literature

G. Berlot, F. Monti, A. Tomassini, U. Lucangelo 90

ARGOMENTI ATTUALI / CURRENT TOPICS

Un addio alla Dopamina a dosaggio renale? / A farewell to renal-dose dopamine?

M. Luchetti, M. Bertolini, G. Marraro 96

ANNUNCIO EVENTI / UPCOMING MEETINGS

..... 106

FASCICOLO 2

EDITORIALE / EDITORIAL

G.A. Marraro 119

ARTICOLI ORIGINALI / ORIGINAL ARTICLES

Effetti della laparoscopia sulla funzione epatica / Effect of Laparoscopy on hepatic function

H. Abd-El Fattah Said-Ahmed 120

Ondansetron vs Dolasetron nella profilassi di nausea e vomito postoperatori dopo infusione di remifentanil / Ondansetron vs Dolasetron in the prophylaxis of PONV following remifentanil infusion

G. Barbone, M. Galizia, P. P. Dambruoso, T. Fiore 132

TERAPIA INTENSIVA NEONATALE PEDIATRICA / NEONATAL AND PEDIATRIC INTENSIVE CARE

Levobupivacaina vs Ropivacaina: anestesia caudale nei bambini / Levobupivacaine vs Ropivacaine: caudal anesthesia in children

M. Caruselli, A. Ferretti, A. Franceschi, I. Laganà, M. Amici, P. Becchi, F. Santelli, R. Giretti, R. Pagni 143

CASI CLINICI / CASE REPORTS

- Ventilazione a polmoni separati e terapia con surfattante porcino in due pazienti pediatrici affetti da contusione polmonare monolaterale / Independent lung ventilation and surfactant application in presence of unilateral pulmonary contusion in children: two clinical cases*
 D. Perrotta, C. Tomasello, E. Casotti, F. Stoppa, M. Marano, C. Cecchetti, N. Pirozzi . . . 151

- Ingestione volontaria a scopo suicida di solfato di rame / The voluntary ingestion of copper sulfate with suicidal intent*
 E. Scarpuzza, S. P. Annaloro, M. Calia, F. Cavalli, A. Cucchiara, V. Di Mari, R. Gentile, L. La Scala, M. Milia, M. Rotondo, G. Schimmenti 160

NOTE TECNICHE / TECHNICAL NOTES

- Il miglior volume della camera della maschera laringea / Optimal volume of the laryngeal mask airway cuff*
 M. Chiarello, R. Pontani, E. Langiano, V. Lorenzetti, G. Sassaroli, A. Leo, C. Bocalini, T. Ciccola, M. Massari, S. Torresi 170

ARGOMENTI ATTUALI / CURRENT TOPICS

- La pulsio-ossimetria come monitoraggio nel periodo perioperatorio. È veramente utile? / Pulse oximetry for perioperative monitoring. Is it really useful?*
 M. Luchetti, M. Bertolini, G. Marraro 185

ANNUNCIO EVENTI / UPCOMING MEETINGS 193

FASCICOLO 3

EDITORIALE / EDITORIAL

- G.A. Marraro 206

ARGOMENTO DEL GIORNO / TOPIC OF THE DAY

- Dove sta andando la ricerca scientifica? / Where is scientific research going?*
 G. A. Marraro 207

REVIEW SU INVITO / INVITED REVIEW

- Il trauma cranico nella fase acuta / Acute phase head injury*
 C. Arienta, G. L. Brambilla, R. Pugliese 212

ARTICOLI ORIGINALI / ORIGINAL ARTICLES

- Infezioni polmonari precoci dopo trapianto epatico ortotopico / Early pulmonary infections after orthotopic transplantation*
 A. De Gasperi, O. Amici, G. Fantini, A. Corti, E. Mazza, S. Harari, M. Prosperi, P. Notaro, E. Roselli, M. Marchesi 234

TERAPIA INTENSIVA NEONATALE E PEDIATRICA / NEONATAL AND PEDIATRIC INTENSIVE CARE

- Modificazioni emodinamiche rilevate mediante monitoraggio volumetrico (Pulsion PICCO®) nel grave trauma cranico in età pediatrica / Hemodynamic changes detected by the use of volumetric monitoring (Pulsion PICCO®) in severe head trauma in pediatric age*
 C. Cecchetti, F. Stoppa, N. Vanacore, U. Raucci, E. Pasotti, D. Perrotta, M. Marano, C. Tomasello, A. Coluzzi e N. Pirozzi 255

CASI CLINICI / CASE REPORTS

- Miopatia e neuropatia grave (CRIMYNE) in un malato con rigetto di trapianto polmonare: Caso clinico / Critical illness myopathy and neuropathy (CRIMYNE) in a rejected transplanted lung: A case report*
 C. Becchi, A. Grippo, M. Al Malyan 267

ARGOMENTI ATTUALI / CURRENT TOPICS

- Effetto indesiderato degli anestetici gassosi sul surfattante polmonare: possibile causa d'atelettasia nel periodo perioperatorio? / Effect of inhaled anesthetics on pulmonary surfactant: a cause of perioperative atelectasis?*
 M. Luchetti, M. Bertolini e G. A. Marraro 281

NOTE TECNICHE / TECHNICAL NOTES

- Ambienti ad uso medico: prese per i gas medicinali. Parte I / Rooms for medical use: medical gases terminal units. Part I*
 A. Galassini 289

Supplemento al Fasc. 3

S.I.A.R.E.D., Società Italiana di Anestesia, Rianimazione, Emergenza e Dolore

ATTI, 2° CONGRESSO NAZIONALE

Verona, 23-24-25 settembre 2004 - Centro Congressi - Veronafiere

FASCICOLO 4

EDITORIALE / EDITORIAL

- G.A. Marraro 302

ARTICOLI ORIGINALI / ORIGINAL ARTICLES

- Il Nefopam nella risoluzione del brivido secondario ad anestesia loco-regionali / Nefopam for the prevention of shivering induced by local-regional anesthesia*
 G. Schimmenti, A. Caruso, C. Di Giacinto, C. Bellia, M. R. Re, E. Scarpuzza .. 303
- Incidence of early and late postoperative nausea and vomiting in patients with preoperative orthostatic dysfunction / Incidenza della nausea e del vomito nel periodo postoperatorio, precoce e tardivo, nelle pazienti con disturbi legati all'ortostatismo*
 H. A. Fattah 313

TERAPIA INTENSIVA NEONATALE E PEDIATRICA / NEONATAL AND PEDIATRIC INTENSIVE CARE

- Sedazione endovenosa con Propofol in un gruppo di pazienti pediatrici sottoposti a broncoscopia flessibile / Evaluation of Propofol sedation in a group of pediatric patients undergoing flexible bronchoscopy procedure*
 L. Tortorolo, L. Viola, A. Langer, G. Polidori 324

CASI CLINICI / CASE REPORTS

- Primo caso italiano di stato vegetativo persistente dovuto a sindrome di Marchiafava Bignami: caso clinico e review della letteratura / First italian case of persistent vegetative state due to Marchiafava Bignami disease: case report and literature review*
 S. Soriano, G. Minuto, F. Siclari, G. Noto 331

ARGOMENTI ATTUALI / CURRENT TOPICS

- L'ossido nitrico per inalazione nel trattamento dell'ARDS: il grande bluff? / Inhaled nitric oxide in the treatment of ARDS: the great bluff?*
 M. Luchetti, M. Bertolini e G. A. Marraro 349

NOTE TECNICHE / TECHNICAL NOTES

- Ambienti ad uso medico: indicazioni per il numero di unità terminali (prese) di gas medicinali e delle loro portate. Parte II / Rooms for medical use: suggestion for the provision and the flow rate of medical gases terminal units. Part II*
 A. Galassini 359

LIBRI RICEVUTI / BOOK REVIEW 375

ANNUNCIO EVENTI / UPCOMING MEETINGS 379