



Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine

VOLUME 7, NUMERO 1, DICEMBRE 2009



Rivista Ufficiale di:



Società Italiana Veterinaria
di Anestesia Regionale e
Terapia del Dolore



Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine

VOLUME 7, NUMERO 1, DICEMBRE 2009

*NOTIZIARIO ITALIANO DI ANESTESIA LOCOREGIONALE
E TERAPIA DEL DOLORE NEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA.*

*RIVISTA FONDATA NEL 2001 DA:
A. BONIOLI - L. NOVELLO - E. STEFANELLI*

DIRETTORI SCIENTIFICI:

L. NOVELLO, MED VET, DIPESRA, MRCVS, VENEZIA, ITALIA

S. MARAN, MED VET, DESIO, MILANO, ITALIA

COMMISSIONE SCIENTIFICA:

A. BONIOLI, MED VET, TORINO, ITALIA

F. CORLETTI, MED VET, DIPLECVAA, MRCVS, SIX MILE BOTTOM, UK

D. FONDA, MED VET, DIPLECVAA, MILANO, ITALIA

B. CAROBBI, MED VET, MRCVS, PADOVA, ITALIA

COMMISSIONE SCIENTIFICA INTERNAZIONALE:

R. BENNETT, DIPACVA, MRCVS, DUBLIN, EIRE

R. BETTSCHART, PhD, DIPLECVAA, ZURICH, CH

J.C. BREARLEY, PhD, DVA, DIPLECVAA, MRCVS, CAMBRIDGE, UK

L. CAMPOY, CERTVA, DIPLECVAA, MRCVS, ITHACA, NY, USA

L. CLARK, CERTVA, DIPLECVAA, MRCVS, HIGHAM GOBION, UK

A. DUGDALE, DVA, DIPLECVAA, MRCVS, LIVERPOOL, UK

A. KUTTER, DVM, DIPLECVAA, ZURICH, CH

B.D.X. LASCELLES, PhD, MRCVS, CERTVA, DIPACVS, RALEIGH, NC, USA

O. LEVIONNOIS, DVM, DIPLECVAA, BERN, CH

REALIZZATO A VENEZIA.

PUBBLICATO ON-LINE SU WWW.ISVRA.ORG

*TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI. NESSUNA PARTE DI
QUESTA PUBBLICAZIONE PUÒ ESSERE RIPRODOTTA,
TRASMESSA E MEMORIZZATA IN QUALSIASI FORMA
E CON QUALSIASI MEZZO.*

INDICE

*CALENDARIO CORSI E CONGRESSI - Agenda
PAG. VI*

*INDIRIZZI UTILI - Anestesia e terapia del dolore
PAG. VII*

*PAG. 6
LETTERATURA INTERNAZIONALE
Quale volume tidalico usare per la ventilazione meccanica?
F. Staffieri*

*PAG. 13
LETTERATURA INTERNAZIONALE
Guida ecografica per i blocchi periferici?
L. Campoy*

*PAG. 18
CASI CLINICI
Infusione continua di rocuronio nella gestione medica di un cane
affetto da tetano
I. Iff, M. Leschnik, M. Mosing, Y. Moens*

Rivista Ufficiale di:

La rivista VRA – Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine pubblica articoli scientifici originali su argomenti di anestesia regionale, terapia antalgica, oltre ad argomenti di anestesia generale, sia intravenosa che inalatoria, in corso di tecniche locoregionali.

I lavori possono essere redatti come editoriali, articoli originali, review, casi clinici, note di tecnica, note di terapia, nuove tecnologie, articoli originali brevi, articoli speciali, lettere alla direzione.

I lavori devono essere preparati seguendo le norme per gli Autori pubblicate di seguito, che sono conformate agli Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedicals Editors editi a cura dell'International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med 1997;126:36-47).

Non saranno presi in considerazione i lavori che non si uniformano agli standard internazionali.

Dal 1 Giugno 2004 i manoscritti devono essere redatti in lingua italiana ed in lingua inglese (doppia lingua), e devono essere inviati per via telematica al seguente indirizzo e-mail:

vra@isvra.org

specificando il nome, l'indirizzo postale e l'indirizzo e-mail dell'autore che deve essere contattato per ogni forma di corrispondenza.

Si prega di inviare i lavori come file Rich Text Format (rtf) (vedere norme per la battitura su personal computer).

L'invio del lavoro sottintende che esso non sia già stato pubblicato e che, se accettato, non verrà pubblicato altrove né integralmente né in parte.

Tutto il materiale iconografico deve essere originale. L'iconografia tratta da altre pubblicazioni deve essere corredata da permesso dell'Editore.

Il lavoro deve essere accompagnato dalla seguente dichiarazione firmata da tutti gli Autori: "I sottoscritti Autori trasferiscono la proprietà dei diritti d'autore alla rivista VRA – Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine, nell'eventualità che il loro lavoro sia pubblicato sulla stessa rivista. Essi dichiarano che l'articolo è originale, non è stato inviato per la pubblicazione ad altra rivista, e non è stato già pubblicato. Essi dichiarano di essere responsabili della ricerca, che hanno progettato e condotto, e di aver partecipato alla stesura e alla revisione del lavoro presentato, di cui approvano i contenuti. Dichiarano inoltre che la ricerca riportata nel loro lavoro è stata eseguita nel rispetto dei Principi internazionali che regolano la ricerca sugli animali".

I lavori scientifici possono essere redatti nelle seguenti forme:

Editoriale. Su invito, deve riguardare un argomento di grande rilevanza in cui l'Autore esprime la sua opinione personale. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche.

Focus. Su invito, ha lo scopo di offrire un aggiornamento focalizzato su aspetti determinanti della ricerca di base e della ricerca clinica, e viene affidato a specialisti di riferimento nei vari settori. Sono ammesse 25 pagine di testo dattiloscritto e 100 citazioni bibliografiche. L'articolo può essere suddiviso in sezioni a descrizione dell'autore.

Letteratura internazionale. Su invito, viene affidato a specialisti di riferimento nei vari settori. Riassume il contenuto di un articolo pubblicato su una rivista di medicina umana, lo commenta e propone un approccio comparato alla luce della letteratura veterinaria e delle esperienze personali dell'autore. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche.

Articolo originale. Deve portare un contributo originale all'argomento trattato. Sono ammesse 20 pagine di testo dattiloscritto e 60 citazioni bibliografiche. L'articolo deve essere suddiviso nelle sezioni: introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, conclusioni. Deve inoltre essere accompagnato da riassunto e parole chiave.

Introduzione: sintetizzare lo scopo dello studio

Materiali e metodi: descrivere in sequenza logica come è stato realizzato lo studio. Riportare inoltre quale ipotesi è stata verificata, tipo di indagine condotta, tipo di randomizzazione, criteri di esclusione, caratteristiche essenziali del trattamento, materiali utilizzati, metodo statistico utilizzato, ecc.

Risultati: dare le risposte alle domande poste nell'introduzione. Devono essere presentati in modo completo, chiaro e conciso, corredati eventualmente di figure, grafici e tabelle.

Discussione: analizzare criticamente i metodi utilizzati e i risultati ottenuti, confrontare i risultati ottenuti con i dati della letteratura, discutere le implicazioni dei risultati ottenuti alla luce della letteratura.

Review. Deve trattare un argomento di interesse, presentare lo stato delle conoscenze attuali sull'argomento, analizzare le differenti opinioni

sull'argomento e deve essere aggiornata con gli ultimi dati della letteratura. Sono ammesse 25 pagine di testo dattiloscritto e 100 citazioni bibliografiche.

Caso clinico. Descrizione di casi clinici di particolare interesse. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche. Il lavoro deve essere suddiviso nelle sezioni: introduzione, caso clinico o casistica clinica, discussione, conclusioni.

Nota di tecnica. Descrizione di una nuova tecnica o di modifiche di tecniche già in uso. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche.

Nota di terapia. Presentazione e valutazione di farmaci. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche. L'articolo deve essere suddiviso nelle sezioni: introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, conclusioni.

Nuove tecnologie. Presentazione e valutazione di nuove attrezzature. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche. L'articolo deve essere suddiviso nelle sezioni: introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione, conclusioni.

Articolo speciale. Presenta ricerche sulla storia dell'anestesiologia, sulla didattica e sugli aspetti economici e legislativi che riguardano tale disciplina. Sono ammesse 10 pagine di testo dattiloscritto e 30 citazioni bibliografiche.

Lettera alla direzione. Può fare riferimento ad articoli precedentemente pubblicati sulla rivista o ad osservazioni e dati scientifici che gli autori intendano portare all'attenzione dei lettori in forma sintetica. Sono ammesse 2 pagine di testo dattiloscritto e 5 citazioni bibliografiche.

Preparazione del manoscritto

L'articolo dovrà essere dattiloscritto con spaziatura doppia e con margini di almeno 2,5 cm su pagine di formato ISO A4 (212 x 297 mm).

Il lavoro deve essere articolato nelle seguenti sezioni:

Pagina del titolo

Deve contenere: Titolo conciso ma informativo, senza abbreviazioni; Nome e cognome degli Autori; Istituzione di appartenenza di ciascun Autore; Nome, indirizzo, numero telefonico e indirizzo E-mail dell'Autore al quale dovrà essere inviata la corrispondenza; Eventuali Congressi ai quali il lavoro sia già stato presentato; Eventuali finanziamenti o contratti di ricerca; Ringraziamenti.

Riassunto e parole chiave

Il riassunto deve essere compreso tra 200-250 parole e, quando previsto, deve essere strutturato nelle sezioni: *obiettivo* (scopo del lavoro), *metodi* (disegno sperimentale, pazienti, interventi), *risultati* (cosa è stato trovato), *conclusioni* (significato dello studio).

Per le parole chiave usare i termini del Medical Subjects Heading (MeSH) dell'Index Medicus.

Gli *Editoriali* e le *Lettere alla direzione* non necessitano di riassunto.

Testo

Identificare materiali, metodi e procedure con dettaglio sufficiente a permettere ad altri studiosi di riprodurre i risultati. Menzionare solamente le metodologie già definite, incluse quelle statistiche; giustificare il loro utilizzo e valutarne i limiti. Di tutti i farmaci citare nome generico, dosaggio e vie di somministrazione. I nomi commerciali dei farmaci vanno citati tra parentesi. Unità di misura, simboli e abbreviazioni devono essere conformi agli standard internazionali. Lunghezza, altezza, peso e volume devono essere riportati in unità del sistema metrico o in loro multipli decimali, le temperature in gradi Celsius, le pressioni in mmHg. Simboli e sigle vanno spiegati alla prima apparizione nel testo.

Bibliografia

La bibliografia va numerata con numeri arabi in ordine consecutivo di prima citazione nel testo. Il richiamo delle voci bibliografiche nel testo deve essere fatto con numeri arabi posti tra parentesi. La bibliografia deve essere citata nello stile standardizzato approvato dall'International Committee of Medical Journals Editors.

Norme per la battitura su Personal Computer

Per l'invio on-line (via E-mail) si prega di salvare il testo in formato RTF (usare la funzione salva con nome e selezionare come tipo di file Rich Text Format).

Il lavoro può essere salvato e spedito su supporto elettronico (dischetto, CD, DVD) in formato Word per Windows. Deve essere presente etichetta contenente: nome dell'autore; titolo del lavoro; Word-processor usato, incluso il numero di versione.



Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine

VOLUME 7, NUMBER 1, DECEMBER 2009

*ITALIAN BULLETIN OF REGIONAL ANAESTHESIA
AND PAIN MEDICINE IN COMPANION ANIMALS.*

FOUNDED IN 2001 BY:

A BONIOLI - L NOVELLO - E STEFANELLI

EDITORS:

L NOVELLO, MED VET, DIPESRA, MRCVS, VENEZIA, ITALY

S MARAN, MED VET, DESIO, MILANO, ITALY

ITALIAN EDITORIAL BOARD:

A BONIOLI, MED VET, TORINO, ITALY

F CORLETTI, MED VET, DIPECVAA, MRCVS, SIX MILE BOTTOM, UK

D FONDA, MED VET, DIPLECVAA, MILANO, ITALY

B CAROBBI, MED VET, MRCVS, PADOVA, ITALY

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD:

R BENNETT, DIPACVA, MRCVS, DUBLIN, EIRE

R BETTSCHART, PhD, DIPLECVAA, ZURICH, CH

JC BREARLEY, PhD, DVA, DIPLECVAA, MRCVS, CAMBRIDGE, UK

L CAMPOY, CERTVA, DIPLECVAA, MRCVS, ITHACA, NY, USA

L CLARK, CERTVA, DIPLECVAA, MRCVS, HIGHAM GOBION, UK

A DUGDALE, DVA, DIPLECVAA, MRCVS, LIVERPOOL, UK

A KUTTER, DVM, DIPLECVAA, ZURICH, CH

BDX LASCELLES, PhD, MRCVS, CERTVA, DIPACVS, RALEIGH, NC, USA

O LEVIONNOIS, DVM, DIPLECVAA, BERN, CH

PUBLISHED IN VENICE.

AVAILABLE ON-LINE AT WWW.ISVRA.ORG

*ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THIS PUBLICATION
MAY BE REPRODUCED, TRANSMITTED OR STORED IN A
RETRIEVAL SYSTEM, IN ANY FORM OR BY ANY MEANS,
WITHOUT PERMISSION IN WRITING FROM THE PUBLISHER.*

CONTENTS

*CONFERENCES, COURSES, MEETINGS - Agenda
PAGE VI*

*LINKS AND UTILITIES - Anaesthesia and Pain medicine
PAGE VII*

*PAGE 1
INTERNATIONAL PAPERS
Tidal volume for mechanical ventilation of healthy lungs
F Staffieri*

*PAGE 11
INTERNATIONAL PAPERS
Ultrasound guidance for peripheral nerve blocks?
L Campoy*

*PAGE 15
CASE REPORT
The AVA Autumn Meeting.
Barcelona (Spain) 14-16 October 2008
I Iff, M Leschnik, M Mosing, Y Moens*

The official journal of

The journal VRA –Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine publishes scientific papers on regional anaesthesia and pain therapy, and on intravenous and inhalational anaesthesia during regional techniques.

Contributions may be in the form of editorials, original articles, review articles, case reports, technical notes, therapeutic notes, new technologies, short original articles, special articles and letters to the Editor.

Contributions must be prepared according to the following instructions for Authors. These conform with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors (Ann Intern Med 1997;126:36-47), edited by the International Committee of Medical Journal Editors.

Articles not conforming to international standards will not be considered.

Since 1st June 2004 articles have to be submitted in an Italian-English format, and have to be forwarded to the following e-mail address

vra@isvra.org

including name, postal address and e-mail address of the Author to be contacted.

Italian translation will be provided for non-Italian speaking authors.

For on-line submission please use a Rich Text Format (rtf) file (see below: How to format papers).

Submission of paper means it has not already been published, and it will not be published elsewhere in full or in part, if accepted. All illustrations should be original. Illustration from other publications should come with the permission of the publisher.

The following submission letter must be included in all papers: “The Authors transfer the ownership of copyright for the submitted paper to VRA – Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine, should their paper be published in the journal. They state the paper is original, and it has not already been submitted for publication or published. They state that they are responsible for the research they have designed and carried out, and they have been involved in drafting and revising the paper, and they approve it in all contents. They also state the research reported was undertaken in compliance with the International Principles about research involving animals”.

Papers accepted

Editorial. Commissioned, it must deal with a subject of topical interest regarding which the author expresses his personal opinion. Up to 10 pages and 30 references will be accepted.

Focus. Commissioned article whose purpose is to offer an update on decisive aspects of both basic research and clinical applications, addressed by a specialist in the field. Up to 25 pages and 100 references will be accepted.

International papers. Commissioned, it must be a summary of paper published in a human journal. It must include comments and a description of comparative aspects in the view of up-to-date veterinary literature and author's experience. It should be addressed by a specialist in the field. Up to 10 pages and 30 references will be accepted.

Original articles. These should be original contributions to the subject. Up to 20 pages and 60 references will be accepted. The following sections must be included: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions.

Introduction: the aim of the study.

Materials and methods: the section should describe in a logical sequence how the study was designed and carried out, how data were analyzed. It should also include hypothesis tested, type of randomisation, exclusion criteria, details of treatments, materials used, etc.

Results: the section should answer the question in the introduction. Results should be reported fully, clearly, and concisely with figures, graphs and tables.

Discussion: the section should summarise main results; critically analyze methods used; compare results with data from the literature; and discuss implications of the results.

Review articles. These should discuss a topic of current interest, outline current knowledge of the subject, analyse the different opinions

regarding the subject, be up-to-date on the latest literature. Up to 25 pages and 100 references will be accepted.

Case reports. Discussion of interesting clinical cases. Up to 10 pages and 30 references will be accepted. The following sections must be included: introduction, case report or clinical series, discussion, conclusions.

Technical notes. These are intended for description of a new technique, or a modified technique. Up to 10 pages and 30 references will be accepted.

Therapy notes. These are intended for the presentation or assessment of drugs. Up to 10 pages and 30 references will be accepted.

New technologies. These should be critical reviews of new equipment. Up to 10 pages and 30 references will be accepted. The following sections must be included: introduction, materials and methods, results, discussion, conclusions.

Special articles. These should present research about history of anaesthesiology, teaching strategies, and economic or legislative aspects concerning the field of anaesthesia. Up to 10 pages and 30 references will be accepted.

Letters to the Editor. They may refer to articles already published in the journal, or to subjects of topical interest that Authors would like to present to readers. Up to 2 pages and 5 references will be accepted.

Preparation of manuscripts

The paper should be typed using double spacing, having 2.5 cm margins, on ISO A4 sheets (212 x 297 mm).

The following sections must be included:

Title page

Must be included: Short title, with no abbreviations; First name and surname of all Authors; Institution where each Author works; Name, address, telephone number, and e-mail of corresponding Author; Any conference where the paper has already been presented; Mention of any founding or research contracts; Acknowledgements.

Abstract and key words

The abstract must be 200-250 words long, and if necessary following sections must be included: *background* (aim of the study), *methods* (experimental design, patients, and interventions), *results* (what was found), *conclusions* (meaning of the study).

Key words should refer to terms included in the Medical Subjects Heading (MeSH) of the Index Medicus.

No abstract required for *Editorials* and *Letters to the Editor*.

Text

Mention methodology, equipment (name and address of manufacturer in brackets), and procedures with enough details to allow other researcher to reproduce results. Specify well-known methods including statistics, and briefly describe new or modified methods; justify the use, and discuss limitation.

For drugs: write the generic name, doses, and route of administration; write the trade name in brackets. Measurements, symbols, and abbreviations must conform to international standards. Length, height, weight, and volume must be given in metric units or their decimal multiples, temperature in Celsius degrees, pressure in mmHg. Symbols and abbreviations must be explained when they first appear in the text.

References

References must be indexed in the order they are quoted first, and numbered using Arabic numerals. Reference entries in the text must be quoted using bracketed Arabic numerals. References must be set out in the standard format approved by the International Committee of Medical Journals Editors.

How to format papers

For on-line submission, please save the paper in RTF (use the “save as” function and choose Rich Text Format as file option).

The paper can be stored on an electronic storage system (floppy disk, CD-ROM or DVD) in Word for Windows, and can be sent by mail. Label it as follows: Author's name, paper title, Word processing program used including version number.

Agenda

Crans Montana, Switzerland	21 st – 23 rd January 2010	<i>XI EuroSIVA Wintermeeting</i>	http://www.eurosiva.org
Cremona, Italy	7 th February 2010	<i>SIATAV Meeting on TIVA Incontro SIATAV: prospettive della TIVA</i>	http://www.scivac.it
Milano, Italy	5 th – 7 th February 2010	<i>64th SCIVAC Congress: the veterinary in-patient 64° Congresso SCIVAC: il paziente ospedalizzato</i>	http://www.scivac.it
Cambridge, UK	29 th – 31 st March 2010	<i>AVA Spring Meeting Congresso primaverile dell'AVA</i>	http://cambridge.ava.eu.com/
Lucca, Italy	8 th – 9 th May 2010	<i>ISVRA Total IntraVenous Anaesthesia (TIVA) course Corso ISVRA di anestesia ed analgesia intravenosa (TIVA)</i>	http://www.isvra.org info@isvra.org Tel +39 346 06 83 855
Rimini, Italy	28 th – 30 th May 2010	<i>SCIVAC Annual Congress 62° Congresso nazionale SCIVAC</i>	http://www.scivac.it
Cervia, Italy	11 th – 13 th June 2010	<i>13th Merial International Meeting 13° Congresso Internazionale Merial</i>	http://www.merial.it
Cervia, Italy	11 th – 12 th June 2010	<i>ISVRA session at 13th Merial International Meeting Sessione ISVRA al 13° Congresso Internazionale Merial</i>	http://www.merial.it http://www.isvra.org info@isvra.org Tel +39 346 06 83 855
Helsinki, Finland	11 th June 2010	<i>13th EuroSIVA Meeting 13° Congresso EuroSIVA</i>	http://www.eurosiva.org
Bologna, Italy	24 th – 26 th June 2010	<i>ISVRA Epidural Anaesthesia Course Corso ISVRA di anestesia epidurale</i>	http://www.isvra.org info@isvra.org Tel +39 346 06 83 855
Santorini, Greece	2 nd – 4 th September 2010	<i>AVA Autumn Meeting Congresso autunnale dell'AVA</i>	web-site currently under construction
Italy	11 th – 15 th October 2010	<i>ISVRA inhalational basic course Corso ISVRA base di anestesia inalatoria</i>	http://www.isvra.org info@isvra.org Tel +39 346 06 83 855
Milano, Italy	5 th – 7 th November 2010	<i>ISVRA basic course: mechanical ventilation in anaesthesia Corso ISVRA base di ventilazione per anestesisti</i>	http://www.isvra.org info@isvra.org Tel +39 346 06 83 855
Cremona, Italy	27 th November 2010	<i>SIATAV Meeting: postoperative pain management Incontro SIATAV: analgesia postoperatoria</i>	http://www.scivac.it

Anaesthesia and Pain Medicine

ISVRA – Italian Society of Veterinary Regional Anaesthesia and Pain Medicine (Società Italiana Veterinaria di Anestesia Regionale e Terapia del dolore)

Sede: via Donatori di Sangue 13/c, 35028 Piove di Sacco (Padova) – Italy
Tel: +39 346 0683855
<http://www.isvra.org>
info@isvra.org

Gruppo di Lavoro sull'anestesia endovenosa (TIVA-TCI)
Coordinatore: Paola Carlotta Costa
info@isvra.org

Gruppo di Lavoro sull'Anestesia LocoRegionale e Terapia del dolore
Coordinatore: Michela Rossi
info@isvra.org

Commissione ISVRA per l'incentivazione delle Linee Guida per la Sicurezza in anestesia
Coordinatore: Lorenzo Novello

ESRA (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy) Capitolo Italiano

Presidente: Giorgio Ivani
Tesoriere: Vincenzo Tagariello
Segretario: Paolo Grossi
<http://www.alritalia.it>
info@alritalia.it

ESRA (European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy)

Presidente: M. Van de Velde (Belgium)
Secretary General: J. De Andres (Spain)
Treasurer: Harald Rettig (The Netherlands)
<http://www.esraeurope.org>
Sophie.Planchon@optionsglobal.com

ASRA (American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine)

2209 Dickens Road
PO Box 11086
Richmond, VA 23230-1086
Telephone: 001 804 282 0010
President: Vincent W. Chan
President-Elect: Julia E. Pollock
Treasurer: Joseph M. Neal
Associate Treasurer: Oscar A. De Leon-Casasola

Executive Secretary: Nicole Bradle
<http://www.asra.com>
asra@societyhq.com

EUROSIVA (European Society for Intravenous Anaesthesia)

Scientific Secretary : Mrs Janette McBride, University Department of Anaesthesia, Level 2, Queen Elizabeth Building, Glasgow Royal Infirmary, 10 Alexandra Parade, Glasgow Royal Infirmary
Tel: ++44(0)1412114625
Fax: ++0044(0)1412111191
Email: Scientific@eurosiva.org
<http://www.eurosiva.org>

WORLDSIVA (World Society of Intravenous Anaesthesia)

President: Quirino Piacevoli (Italy)
Vice Presidents: Steven Shafer (USA) (*North, Central and South America, and Caribbean Islands*), Thomas Schnider (CH) (*Europe and Israel*), Charles Minto (AUS) (*Asia, Middle East, Africa, Australia and New Zealand*).
Secretary: Freddy Del Gaudio (Italy)
Treasurer: Pedro Gambus (Belgium)
<http://www.worldsiva.org>

AVA – Association of Veterinary Anaesthetists

President: Jacqueline C Brearley
Senior Vice-President: Yves Moens
Junior Vice-President: Peter Kronen
Treasurer: Chris Seymour
Secretary: Karen Walsh
<http://www.ava.eu.com>

IVAPM – International Veterinary Academy of Pain Management

President : Dr. Mark Epstein
President Elect: Mike Petty
Executive Secretary: Mary Ellen Goldberg
<http://www.ivapm.org>

SIATAV – Società Italiana di Anestesia e Terapia Antalgica Veterinaria

Sede: SCIVAC, Palazzo Trecchi, 26100 Cremona
Presidente: Adriano Lachin
Vice-Presidente: Federico Corletto
Segretario: Antonello Bufalari
<http://www.scivac.it>

Staffieri F.

Tidal volume for mechanical ventilation of healthy lungs

VRA 2009; 7(1):1-10

Dott. Francesco Staffieri, DVM, PhD: Clinical Anaesthetist, Sezione di Chirurgia Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina Veterinaria, Bari, Italy.

Received from Sezione di Chirurgia Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina Veterinaria, Bari, Italy. Submitted for publication January 27, 2009. Accepted for publication March 23, 2009.

Address correspondence to Dott. Staffieri: Sezione di Chirurgia Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Facoltà di Medicina Veterinaria, S.P. per Casamassima km 3, 70010 Valenzano, Bari, Italy. E-mail: f.staffieri@veterinaria.uniba.it

Schultz MJ, Haitzma JJ, Slutsky AS, Gajic O.

What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury?

Anesthesiology 2007; 106:1226-1231

PAPER SUMMARY, COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV) at our days is the gold standard treatment for patients requiring mechanical ventilation during general anesthesia and intensive care.¹ The principal goals of IPPV are: improve tissue oxygenation, reduce hypercapnia and the related respiratory acidosis and reduce the work of breathing of the patient.¹ Despite its important therapeutic functions, IPPV represents an un-physiological condition for the respiratory system and the thoracic cavity. During IPPV the pressure developed in the respiratory system during a respiratory cycle is overall positive while during spontaneous ventilation the pressure is mainly negative.¹ Most of our understanding in physiology and pathophysiology of mechanical ventilation came from studies regarding the ventilation support in human patients affected by Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), pathological condition where IPPV represents the most effective treatment. The term 'Acute Lung Injury' (ALI) refers to an acute change in lung function, typically in gas exchange, in the prevention of abnormal water or solute accumulation in the air spaces. This lung injury, identified histologically as diffuse alveolar damage, is the result of structural changes in the alveolocapillary unit. Injury to the alveolocapillary membrane inevitably disrupts the endothelial barrier, leading to the development of noncardiogenic pulmonary edema through increased vascular permeability. As the air spaces fill with fluid, the gas exchange and mechanical properties of the lung deteriorate. When the injury is severe, the clinical manifestations are those of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).¹ The European-American Consensus Conference on ARDS developed the following working definition of ALI/ARDS:

- Acute onset of respiratory distress (< 72h)
- Presence of bilateral infiltrates at the chest radiographs

- Severe impairment of gas exchange with the ratio between PaO_2 and FiO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 for the ALI and < 200 for the ARDS, regardless of the level of PEEP
- Absence of clinical evidence of increased left atrial pressure (pulmonary-artery occlusion pressure < 18 mm Hg, or chest radiograph or other clinical data)²

Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) is defined as an acute lung injury directly induced by mechanical ventilation.³ Insights in the pathophysiology of VILI came from several animal studies that showed that mechanical ventilation with larger tidal volumes (V_t) rapidly results in pulmonary changes that mimic ARDS.^{3,4} Injurious ventilatory settings resulted in development of diffuse alveolar damage with pulmonary edema, the recruitment and activation of inflammatory cells, local production of inflammatory mediators (e.g. cytokines), and leakage of such mediators into the systemic circulation.³ The propensity to injury is related partly to the inhomogeneity in distensibility of the injured lung. Webb and Tierney were the first to demonstrate that mechanical ventilation could cause pulmonary edema in intact animals.⁵ They were able to show in rats subjected to positive airway pressure ventilation that pulmonary edema was more severe and occurred more rapidly when the animals were ventilated with 45 cmH₂O than with 30 cmH₂O peak airway pressure. Animals ventilated for 1 h with 14 cmH₂O peak airway pressure did not develop edema.⁵ It was later confirmed that ventilation with high airway pressure produces capillary permeability alterations, non hydrostatic pulmonary edema and tissue damage resembling that observed during ARDS.⁴ Further studies demonstrated that VILI depended mainly on lung volume and especially on the end-inspiratory volume. The respective roles of increased airway pressure and increased lung volume on the development of VILI were clarified by showing that mechanical ventilation of intact rats with large or low tidal volume, but with identical peak airway pressures (45 cmH₂O) did not result in the same lung alterations. Pulmonary edema and cellular ultrastructural abnormalities were encountered only in rats subjected to high V_t and not in those in which lung distention was limited by thoraco-abdominal strapping. Consequently, it was suggested that the term 'volutrauma' would be more appropriate than barotrauma in this situation.⁶

Based on these new researches the concept of a gentle ventilation (protective ventilation) in ARDS was developed. Moreover when Gattinoni started to study the morphology of the ARDS lung with the computed tomography the concept of 'protective ventilation' obtained also an anatomical background.⁷ The CT images shown that in patient affected by ARDS the aerated lung is small because part of the lung is atelectatic (non aerated) for the pathological process. The area of the lung that receives the tidal volume administered by the ventilator is small ('baby lung') and ventilation with conventional tidal volumes (12 – 15 ml kg⁻¹) resulted in hyperinflation of the 'baby (healthy) lung' with the consequent development of VILI and thus a further derangement of the lung function. Amato et al in 1998 found reduced 28-day mortality and faster liberation from mechanical ventilation with a lung protective ventilatory strategy.⁸ Two years later the large, multicenter, prospective ARDS network trial unambiguously confirmed that mechanical ventilation

with lower V_t of 6 ml kg⁻¹ predicted body weight (PBW) rather than traditional V_t (12 ml kg⁻¹ PBW) resulted in a significant increase in the number of the ventilator-free days and a reduction of in-hospital mortality. The guidelines established by the ARDS network (ARDSnetwork protocol) are:

- V_t 6 ml kg⁻¹ PBW
- A plateau pressure (that correspond to the airway pressure after an end-inspiratory pause of 4 seconds; P_{plat}) ≤ 30 cmH₂O)
- An oxygenation goal of a PaO_2 between 55 and 80 mmHg
- The titration of the FiO_2 and the positive end-expiratory pressure at the lowest levels in order to reach the oxygenation goal.²

Hypercapnia is the most clinical significant consequence of the lung protective ventilation, that at the beginning hampered the diffusion of the new ventilatory strategy in the clinical practice. Hypercapnia induce respiratory acidosis and increase the drive of spontaneous ventilation, thus the patient requires more treatments for the correction of the acidosis and more sedation. But several studies indubitably demonstrated that these collateral effects are reasonable costs to pay considering the benefits obtained applying a lung protective ventilation. Moreover the stimulation of the sympathetic system induced by hypercapnia can have a beneficial effect on the hemodynamic conditions of the patient.^{9,10}

The tidal volume that should be used in patients undergoing general anesthesia with healthy lungs is still an open discussion. Although average V_t in non selected mechanically ventilated patients have declined to approximately 10 ml kg⁻¹ PBW,¹¹⁻¹³ many patients are still exposed to relatively large V_t .^{14,15} In addition to the theoretical arguments advanced above, there are clinical data suggesting that patients without a diagnosis of ALI/ARDS may benefit from lower V_t . In a large international prospective observational study, Esteban et al. determined the survival of patients receiving mechanical ventilation and the relative importance of factors influencing survival.¹¹ Among the conditions independently associated with increased mortality were characteristics present at the start of mechanical ventilation and occurring over the course of mechanical ventilation, but also factors related to patient management. Plateau pressures greater than 35 cm H₂O were associated with an increased risk for death. Although not definitive (the higher plateau pressures may simply have been an indication that the patients were sicker), this study suggested that V_t were too large (per lung size) in these patients, thereby causing an exaggeration of lung injury and eventually death.

In a single-center observational cohort study, Gajic et al. reported a significant variability in the initial V_t settings in mechanically ventilated patients without ALI/ARDS.¹⁴ Of patients ventilated for 2 days or longer who did not have ALI/ARDS at the onset of mechanical ventilation, 25% developed ALI/ARDS within 5 days of mechanical ventilation. In a multivariate analysis, the main risk factors associated with the development of lung injury were the use of large V_t , transfusion of blood products, acidemia, and a history of restrictive lung disease. The odds ratio of developing ALI was 1.3 for each milliliter above 6 ml kg⁻¹ PBW. Interestingly, female patients were ventilated with

larger V_t (per predicted body weight) and tended to develop lung injury more often. The investigators explored this association in a large sample of patients prospectively enrolled in the aforementioned multicenter international study on mechanical ventilation,¹¹ and found development of ARDS to be associated with the initial ventilator settings.¹⁶ Large V_t (odds ratio 2.6 for $V_t > 700$ ml) and high peak airway pressure (odds ratio 1.6 for peak airway pressure > 30 cm H_2O) were independently associated with development of ARDS in patients who did not have ARDS at the onset of mechanical ventilation ('late ARDS'). Deleterious effects of large V_t have also been suggested in patients who were ventilated for only several hours. Fernandez et al. collected intraoperative V_t of pneumonectomy patients.¹⁷ Of these patients, 18% developed postoperative respiratory failure; in half of the cases, these patients developed ALI/ARDS consensus criteria. Patients who developed respiratory failure had been ventilated with larger intraoperative V_t than those who did not (median, 8.3 vs. 6.7 ml kg^{-1} PBW; $P < 0.001$). In a multivariate logistic regression analysis, larger intraoperative V_t , in addition to larger volumes of intraoperative fluid, was identified as a risk factor of postoperative respiratory failure. Similar findings were found in a recent study by Michelet et al.¹⁸ In this study, 52 patients undergoing planned esophagectomy for cancer were randomly assigned to a conventional ventilation strategy (V_t of 9 ml kg^{-1} during two-lung and one-lung ventilation; no PEEP) or a protective ventilation strategy (V_t of 9 ml kg^{-1} during two-lung ventilation, reduced to 5 ml kg^{-1} during one-lung ventilation; PEEP of 5 cm H_2O throughout the operative time). Patients who received protective strategy had lower blood levels of interleukin (IL)-1, IL-6, and IL-8 at the end of one-lung ventilation and 18 h after surgery. Protective strategy also resulted in higher arterial oxygen tension/fraction of inspired oxygen ratio during one-lung ventilation and 1 h after surgery and in a reduction of postoperative mechanical ventilation duration. Several other investigators have prospectively tested the hypothesis that mechanical ventilation settings could be deleterious and induce or alter pulmonary inflammation in patients without lung injury at the onset of mechanical ventilation. The strongest evidence for benefit of protective lung ventilation in patients without ALI/ARDS comes from a randomized clinical trial in postoperative patients.¹⁹ Intubated mechanically ventilated patients in the surgical intensive care unit were randomly assigned to mechanical ventilation with V_t of 12 ml kg^{-1} actual body weight or lower V_t of 6 ml kg^{-1} . The incidence of pulmonary infection tended to be lower, and duration of intubation and duration of ICU stay tended to be shorter for non neurosurgical and non cardiac surgical patients randomly assigned to the lower V_t strategy, suggesting that morbidity may be decreased. Importantly, use of lower V_t seemed to be safe. Indeed, although use of lower V_t was associated with a statistically significant decrease in oxygenation, this was clinically irrelevant. Wrigge et al. randomly assigned patients without previous lung injury scheduled for elective surgery with general anesthesia to receive mechanical ventilation with either large V_t (15 ml kg^{-1}) or lower V_t (6 ml kg^{-1}) without the use of PEEP, or lower V_t with PEEP of 10 cm H_2O .²¹ Initiation of mechanical ventilation for 1 h caused no consistent changes in plasma levels of vari-

ous mediators, and no differences were found among the three study groups. Similar results came from a study by Koner et al.²² Wrigge et al. also studied the effects of mechanical ventilation on inflammatory responses during major thoracic or abdominal surgery.²³ Patients undergoing elective thoracotomy or laparotomy were randomly assigned to receive either mechanical ventilation with V_t of 12 or 15 ml kg^{-1} , respectively, and no PEEP, or V_t of 6 ml kg^{-1} with PEEP of 10 cm H_2O . In this study, neither time course nor concentrations of pulmonary or systemic mediators differed between the two ventilatory settings within 3 h. In contrast to the reports that did not show any deleterious effects of larger V_t in patients with noninjured lungs, other articles have demonstrated the injurious effects of large V_t .^{20,21,24,25} Wrigge et al. reported on the effect of postoperative mechanical ventilation with lower V_t on inflammatory responses induced by cardiopulmonary bypass surgery.²¹ In this study, immediately after surgery, mechanical ventilation was applied for 6 h with either V_t of 6 or 12 ml kg^{-1} PBW. The time course of inflammatory mediators did not differ significantly between the ventilatory strategies, although in bronchoalveolar lavage fluid sampled after 6 h of initiation of mechanical ventilation tumor necrosis factor levels were significantly higher in patients ventilated with large V_t . Similar results were found by Zupancich et al.,²⁵ who randomly assigned elective coronary artery bypass patients to ventilation after surgery with large V_t /low PEEP (10–12 ml kg^{-1} and 2–3 cm H_2O) or low V_t /high PEEP (8 ml kg^{-1} and 10 cm H_2O). Bronchoalveolar lavage fluid and plasma was obtained before sternotomy, immediately after cardiopulmonary bypass separation, and after 6 h of mechanical ventilation. IL-6 and IL-8 levels in the bronchoalveolar lavage fluid and plasma significantly increased before sternotomy in both groups but further increased only in patients ventilated with large V_t and low PEEP. Reis Miranda et al. randomly assigned patients undergoing elective cardiopulmonary bypass to conventional ventilation with V_t of 6–8 ml kg^{-1} PBW and PEEP of 5 cm H_2O , or lung-protective ventilation with V_t of 4–6 ml kg^{-1} PBW and PEEP of 10 cm H_2O .²⁰ IL-8 levels decreased more rapidly in the lung-protective group in the 3 days after the operation. Choi et al. randomly assigned patients scheduled for an elective surgical procedure (lasting > 5 h) to mechanical ventilation with either large V_t (12 ml kg^{-1}) and no PEEP, or lower V_t and PEEP of 10 cm H_2O .²⁴ In contrast to lung-protective mechanical ventilation, the use of larger V_t promoted procoagulant changes, potentially leading to fibrin depositions within the airways. With the use of lower V_t , these procoagulant changes were largely prevented.

Many mechanically ventilated critically ill patients are at risk of developing ALI/ARDS. Such patients may have lung injury but do not yet fulfill the ALI/ARDS consensus criteria at the start of mechanical ventilation. Patients with pneumonia or restrictive lung disease and those undergoing lung resection are among those at particular risk of ALI and ventilator-induced lung injury. Furthermore, in subjects without ALI but who have a predisposing condition, one or more 'subsequent hits' can result in full-blown lung injury. Because non protective forms of mechanical ventilation may initiate or exacerbate pulmonary inflammation, use of large V_t may induce the 'primary hit' or

form a 'second or third hit.' Consequently, differences in results from the several pathophysiologic studies on ventilator-associated lung injury in healthy lungs may be explained. Longer periods of mechanical ventilation,^{24,25} with or without extrapulmonary 'hits',^{21,25} may cause more injury than shorter periods of mechanical ventilation with no extrapulmonary challenges.^{21,23} It is important to emphasize that 'lower Vt' in fact are 'normal Vt.' Mammals have a normal Vt of 6.3 ml kg⁻¹.

The inconsistent results of the aforementioned randomized studies do not definitively support the use of lower Vt. Most of the studies favoring a protective ventilation regimen in non-ALI patients measured surrogate markers such as inflammatory mediators instead of clinical outcome measures. Only three retrospective studies identified large Vt as a risk factor of respiratory failure. Therefore, although likely, clinical relevance of these results is not proven, and prospective studies ought to be performed. It may be important to distinguish between mechanical ventilation in the operating room and the intensive care unit. Patients in the operating room are mechanically ventilated for a much shorter time than those in the intensive care unit. Furthermore, as stated above, a multiple hit theory can be suggested in which repeated challenges (including mechanical ventilation) lead to the clinical picture of ALI/ARDS. Both surgical patients and critically ill patients are at risk for several causes of lung injury. However, these may not be the same for both patient groups, and each challenge may have different effects in both groups. Finally, much of our knowledge on the importance of using lower Vt falls back on research in the field of ALI/ARDS; the cellular response to injury, however, is different depending on the priming of pulmonary cells by ischemia or inflammation. Both processes can occur in the perioperative period. Therefore, it remains to be determined whether we need to ventilate patients in the operating room and in the intensive care unit equally (i.e., with lower Vt). Nevertheless, while awaiting the results of further prospective studies, we recommend avoidance of high plateau pressures and high VT in patients who do not have ALI/ARDS at the onset of mechanical ventilation. These recommendations are based on expert opinion, as well as currently available evidence cited in this review. Future studies are mandatory to confirm our recommendations. These recommendations do not take into account specific ventilator management of patients with obstructive lung diseases; problems encountered in these patients (dynamic hyperinflation) are not discussed in this review. The main objective of lung-protective mechanical ventilation strategies is to minimize regional end-inspiratory stretch, thereby decreasing alveolar damage as well as alveolar inflammation/decompartmentalization. In many patients with normal lungs (e.g., patients undergoing short-term ventilation during low-risk surgical procedures, those with muscle weakness) the end-inspiratory stretch may be relatively low even with a VT of 10 ml kg⁻¹ PBW. In these patients, if the plateau pressure is low (e.g., < 15 cm H₂O) and they are not breathing spontaneously, lower Vt are probably not indicated; in fact, it may lead to atelectasis, especially if PEEP is low or not used at all. If plateau pressures increase (e.g., > 15–20 cm H₂O), Vt should be decreased to approximately 6 ml kg⁻¹ PBW. Sufficient PEEP must be used to minimize atelectasis and maintain oxy-

genation. It is important to realize that plateau pressures may be misleading in some occasions: in patients with significant spontaneous breathing efforts, plateau pressures may be low, but the trans-alveolar pressures and lung over-distension may still be high because of large negative pleural pressures. Conversely, in patients who have decreased chestwall compliance (increased intraabdominal pressure, obesity), plateau pressures may be high without there being pulmonary overdistension. Finally, the use of lower Vt could improve the hemodynamic tolerance of mechanical ventilation and in this way may improve outcome. Moreover, by decreasing the need for fluids, this beneficial hemodynamic effect could contribute to the decreased incidence of secondary ALI/ARDS. So far, no studies have been performed addressing this issue. In conclusion, patients without ALI/ARDS may also be at risk for ventilator-associated lung injury. The association with the potentially injurious initial ventilator settings, in particular large VT, suggests that ARDS in mechanically ventilated patients is in part a preventable complication. Prospective studies are required to further evaluate optimal ventilator management strategies for patients without ALI/ARDS at the onset of mechanical ventilation.

There are no clinical studies in veterinary patients about the effect of different tidal volumes during mechanical ventilation of healthy lungs. I like to stress one concept that came out from the human studies reported above: the use of a high tidal volume vs a low tidal volume + PEEP strategy in healthy lung during general anesthesia doesn't really affect the gas exchange of the patients. The difference between the two strategies is the impact on the lung structure and physiology in terms of lung injury. It is important to understand that the use of low tidal volumes has to be combined with the use of adequate levels of PEEP in order to avoid the negative effects of low tidal volume. If a healthy lung is ventilated with a Vt of 6 ml kg⁻¹ with 0 PEEP undoubtedly it will develop pulmonary atelectasis, with an important derangement for gas exchange (low PaO₂ and hypercapnia). The application of an adequate amount of PEEP increases the functional residual capacity, increasing the volume of the lung, thus this allow us to reduce the tidal volume without interfering significantly with lung aeration. Based on the experience of the author the use of tidal volumes of 8–12 ml kg⁻¹ with a at least a level of peep of 3–5 cmH₂O represents a good compromise in dogs and cats between the large tidal volumes still reported in most of the veterinary literature (15 – 20 ml kg⁻¹) and all the concerns about the hemodynamic impact of PEEP. The routine use of PEEP has still many concerns in the veterinary practice because of its hemodynamic interactions. Several experimental human studies, many of them performed in dogs, clearly demonstrated that the hemodynamic alterations induced by the application of peep in healthy subjects can be easily treated with and increase of fluid load and or the use of small amounts of inotropic drugs (dopamine, dobutamine).

Another important point is that most of the studies and guidelines in human medicine regarding the Vt consider the Predicted Body Weight (PBW), and below is reported the formula for the calculation of the PBW in human patients:

Males: PBW (kg) = 50 + 2.3 (height (in) – 60)

Females: PBW (kg) = 45.5 + 2.3 (height (in) – 60)

this formula takes into account the height of the patient with a difference between male and female. So basically patients with the same height are ventilated with the same Vt independently from the real weight. Even if there are still some discussions in human medicine about the adequacy of PBW for the calculation of Vt in ventilated patients, we should consider that in veterinary patients this aspect is not even considered, in all books and articles the Vt is calculated with the real body weight. Considering the incidence of obesity in our patients we can have an idea about the impact that a different approach for calculation of Vt can have in animal patients. At the knowledge of the author there is not yet a formula to calculate the ideal body weight in dogs and cats and this represents a very interesting field for future researches.

In conclusion the impact that this article can have in veterinary practice regards the consideration that Vt is not just a calculation but has an important impact on the respiratory physiology of the patients.

References

1. Haitsama JJ. Physiology of mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007; 23:117–134
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
3. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 2003; 22:2s–9s
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury - Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323
5. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures - Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556–565
6. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159–1164
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 2005; 31: 776–784
8. Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM, et al. Effects of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347–354
9. Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, et al. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:63–70
10. Kahn JM, Andersson L, Karir V, et al. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:766–771
11. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450–1458
12. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345–355
13. Wongsurakiat P, Pierson DJ, Rubenfeld GD. Changing pattern of ventilator setting in patients without acute lung injury. Changes over 11 years in a single institution. *Chest* 2004; 126:1281–1291
14. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
15. Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk P, et al. Feedback and education improve physician compliance in use of lung-protective mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31:540–546
16. Gajic O, Fruto-Vivar F, Esteban A, et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:922–926
17. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:14–18
18. Michelet P, D’Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911–919
19. Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest* 1990; 97:430–434
20. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory responses in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:889–895
21. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:775–781
22. Koner O, Celebi S, Balci H, et al. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30:620–626
23. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413–1417
24. Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* 2006; 105:689–695
25. Zupancich E, Paparella D, Turani F, et al. Mechanical ventilation effects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:378–383

Quale volume tidale usare per la ventilazione meccanica?

Staffieri F.

Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O.

What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury?

Anesthesiology 2007; 106:1226-1231

BREVE RIASSUNTO, CONSIDERAZIONI E APPROCCIO COMPARATO

La ventilazione a pressione positiva intermittente (IPPV), d'ora in poi "ventilazione a pressione positiva", è ai giorni nostri la tecnica di elezione per la ventilazione dei pazienti in anestesia generale e terapia intensiva.¹ Gli obiettivi della ventilazione a pressione positiva sono: aumentare l'ossigenazione tissutale, ridurre l'incidenza di ipercapnia che causa acidosi respiratoria e ridurre il lavoro respiratorio del paziente.¹ Nonostante le sue importanti funzioni terapeutiche, la ventilazione a pressione positiva rappresenta una condizione non-fisiologica sia per l'apparato respiratorio che per la cavità toracica. Durante la ventilazione a pressione positiva la pressione sviluppata nel sistema respiratorio durante il ciclo respiratorio è positiva, mentre durante la ventilazione spontanea è negativa.¹ Molto di quello che sappiamo sulla fisiologia e patofisiologia della ventilazione meccanica deriva da studi che riguardano il supporto ventilatorio in pazienti umani affetti da "danno polmonare acuto" (ALI) o "sindrome da distress respiratorio acuto" (ARDS), patologie in cui la ventilazione a pressione positiva rappresenta il trattamento più efficace.

Il termine danno polmonare acuto descrive un cambiamento improvviso nella funzionalità polmonare, e cioè degli scambi gassosi a livello alveolare, nel tentativo di prevenire un accumulo patologico di soluti o acqua nelle vie aeree. Questo danno polmonare, caratterizzato istologicamente da un diffuso danno alveolare, è il risultato di cambiamenti strutturali nell'unità alveolo-capillare. Il danno della membrana alveolo-capillare porta inevitabilmente alla distruzione funzionale della barriera endoteliale, determinando la formazione di un edema polmonare non-cardiogeno da aumentata permeabilità capillare. Più gli alveoli si riempiono di fluido, più lo scambio dei gas e le proprietà meccaniche del polmone si riducono, e quando il danno diventa grave si riscontrano le manifestazioni cliniche tipiche della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS).¹ La Consensus Conference mista (europea e americana) sulla ARDS ha stabilito i seguenti criteri per definire la sindrome da distress respiratorio acuto e il danno polmonare acuto (ALI/ARDS):

- insorgenza acuta di difficoltà respiratoria (<72h)
- presenza di infiltrato bilaterale all'esame radiografico del torace;
- grave alterazione degli scambi alveolari con un rapporto tra PaO_2 e FiO_2 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 per il danno polmonare acuto e <200 per la sindrome da distress respiratorio acuto, indipendentemente dai livelli (cmH_2O) di PEEP applicati;
- assenza di segni clinici di un aumento della pressione atriale

sinistra (cioè pressione di occlusione dell'arteria polmonare <18 mmHg, o assenza di segni alle con radiografie del torace, o assenza di altri segni clinici patognomonic).²

Il "danno polmonare da ventilazione" (VILI) viene definito come un danno polmonare acuto causato dalla ventilazione meccanica stessa.³ Le nostre prime conoscenze sulla fisiopatologia del danno polmonare da ventilazione vengono da studi su animali che hanno dimostrato come la ventilazione meccanica con elevati volumi tidalici (V_t) porti rapidamente ad alterazioni polmonari che mimano la sindrome da distress respiratorio acuto.^{3,4} Impostazioni errate del ventilatore determinano lo sviluppo di danni alveolari diffusi caratterizzati da formazione di edema polmonare, reclutamento e attivazione di cellule infiammatorie, produzione locale di mediatori dell'infiammazione (ad es. citochine) ed il loro rilascio nella circolazione sistemica.³ Ciò che predispone al danno è la non omogeneità nella capacità di distensione del polmone danneggiato. Webb e Tierney sono stati i primi a scoprire che in animali sani la ventilazione meccanica può causare edema polmonare.⁵ Essi hanno dimostrato che in ratti sottoposti a ventilazione a pressione positiva intermittente l'edema polmonare è più grave ed insorge più rapidamente se si applicano pressioni di picco delle vie aeree di 45 cmH_2O piuttosto che con pressioni di 30 cmH_2O , mentre non si sviluppa per nulla in ratti ventilati per un'ora con pressioni di picco delle vie aeree pari a 14 cmH_2O .⁵ Successivamente si è visto che la ventilazione con elevate pressioni di picco delle vie aeree produce alterazioni della permeabilità capillare, edema polmonare di natura non idrostatica e danni tissutali sovrapponibili a quelli osservati in corso di ARDS.⁴ Ulteriori studi hanno poi dimostrato che il danno polmonare da ventilazione dipende principalmente dal volume polmonare, soprattutto quello di fine inspirazione. Sempre nel ratto si è dimostrato che la ventilazione meccanica con uguale pressione di picco delle vie aeree (45 cmH_2O) ma con diversi volumi tidalici, in un gruppo alto e nell'altro basso, provoca alterazioni polmonari diverse e ciò ha permesso di stabilire i rispettivi ruoli di pressione delle vie aeree e volume tidale nella genesi del danno polmonare da ventilazione. L'edema polmonare e le anomalie ultrastrutturali delle cellule sono state infatti rilevate solo nei ratti sottoposti ad elevati volumi tidalici, mentre non si sono riscontrate in quelli in cui la distensione toracopolmonare è stata limitata da un bendaggio toraco-addominale rigido ed inestensibile. Di conseguenza è stato suggerito che in questa situazione sarebbe più appropriato utilizzare il termine "volutrauma" piuttosto che "barotrauma".⁶

Sulla base di questi risultati si è introdotto per la sindrome da distress respiratorio acuto il concetto di una ventilazione delicata, chiamata "ventilazione protettiva". Inoltre, da quando Gattinoni ha iniziato a studiare la morfologia della sindrome da distress respiratorio acuto con la tomografia computerizzata, il concetto di ventilazione protettiva ha acquisito anche una base anatomica.⁷ Le immagini ottenute con la tomografia computerizzata hanno mostrato che in un paziente affetto da questa patologia la porzione di polmone che è areata è piccola mentre la porzione rimanente è atelettasica (collassata e non areata) a causa del processo patologico in atto. Pertanto la porzione di polmone che riceve il volume tidale è estremamente piccola, somiglia-

no come dimensioni al polmone di un bambino, e il volume tidale previsto dalla strategia di ventilazione convenzionale ($12-15 \text{ ml kg}^{-1}$) risulta in un'iperinsufflazione della piccola porzione di polmone ancora sana, con il conseguente sviluppo di un danno polmonare da ventilazione e un ulteriore peggioramento della funzionalità polmonare. Amato e collaboratori nel 1998 hanno dimostrato nell'uomo una ridotta mortalità a 28 giorni e un più rapido svezzamento dalla ventilazione meccanica se si utilizza una ventilazione protettiva.⁸ Due anni dopo, lo studio prospettico multicentrico ARDS ha definitivamente confermato che la ventilazione meccanica con un volume tidale inferiore a 6 ml kg^{-1} di peso magro riduce la mortalità intra-ospedaliera e il tempo (espresso in giorni) durante il quale la ventilazione meccanica è necessaria rispetto alla ventilazione meccanica con un volume tidale tradizionale di 12 ml kg^{-1} . Le successive linee guida emanate dal sopracitato gruppo di lavoro sull'ARDS (ARDS network protocol) stabiliscono l'utilizzo di:

- un volume tidale (V_t) pari a 6 ml kg^{-1} di peso ideale (cioè peso magro);
- una pressione di plateau delle vie aeree (P_{plat}), che corrisponde alla pressione nelle vie aeree misurata al termine di una pausa di fine espirazione di 4 secondi, uguale o inferiore a $30 \text{ cmH}_2\text{O}$;
- il mantenimento della pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) tra 55 and 80 mmHg ;
- la continua regolazione della FiO_2 e della pressione positiva di fine espirazione (PEEP) ai valori più bassi che permettono il mantenimento della PaO_2 desiderata.²

L'ipercapnia è la conseguenza clinica più significativa della ventilazione polmonare protettiva, ed è il motivo per cui all'inizio questa tecnica ha avuto una scarsa diffusione clinica. L'ipercapnia induce acidosi respiratoria ed aumenta lo stimolo alla respirazione spontanea, richiedendo la correzione farmacologica dell'acidosi ed una sedazione più profonda. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che questi effetti collaterali sono di scarsa importanza clinica rispetto ai benefici indotti dalla ventilazione polmonare protettiva. Inoltre la stimolazione del sistema simpatico causata dall'ipercapnia può migliorare lo stato emodinamico del paziente.^{9,10}

Il volume tidale che dovrebbe essere utilizzato in pazienti con polmoni normali sottoposti ad anestesia generale è ancora oggetto di discussione. Sebbene il calcolo del volume tidale in pazienti da ventilare meccanicamente durante chirurgia di routine sia sceso a circa 10 ml kg^{-1} di peso ideale,¹¹⁻¹³ a molti pazienti viene ancora somministrato volume tidale relativamente elevato.^{14,15}

In aggiunta ai motivi teorici sopra citati, ci sono numerosi dati clinici che suggeriscono che anche pazienti senza una diagnosi di ALI/ARDS possono trarre beneficio dall'applicazione di un volume tidale basso. In un ampio studio prospettico descrittivo, Esteban e collaboratori hanno studiato la sopravvivenza in sei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e quali fattori l'hanno influenzata maggiormente.¹¹ Tra le condizioni associate che hanno favorito l'aumento della mortalità ma che sono indipendenti dalla ventilazione ci sono alcune caratteristiche presenti all'inizio e durante la ventilazione, ma anche fattori legati alla gestione del paziente. Pressioni di plateau delle vie

aeree maggiori di $35 \text{ cm H}_2\text{O}$ sono state associate ad un aumento del rischio di decesso. Tuttavia lo studio non fornisce dati definitivi dal momento che in realtà l'elevata pressione di plateau potrebbe semplicemente indicare che i pazienti sottoposti a tali pressioni elevate erano in condizioni cliniche peggiori. Tuttavia nelle conclusioni esso ipotizza che i volumi tidalici utilizzati fossero troppo elevati per i polmoni di quei pazienti e che ciò abbia causato un peggioramento del danno polmonare ed il conseguente decesso del paziente.

In uno studio eseguito in un singolo ospedale, Gajic e collaboratori hanno trovato che esiste una notevole variabilità nell'impostazione del volume tidale in pazienti non affetti da danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto.¹⁴ Il 25% di questi pazienti ha sviluppato danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto entro 5 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica. I principali fattori di rischio sono risultati essere l'uso di un volume tidale elevato, la trasfusione di sangue o suoi derivati, l'acidemia e la presenza in anamnesi di patologia polmonare restrittiva. Il rapporto di probabilità di sviluppare danno polmonare acuto è 1.3 per ogni millilitro di volume oltre i 6 ml kg^{-1} . Lo studio ha anche evidenziato che i pazienti di sesso femminile sono stati ventilati con volumi tidalici maggiori e hanno mostrato una maggiore propensione a sviluppare danno polmonare. Nei pazienti arruolati nello studio prospettico multicentrico sopra citato si è visto che la probabilità di sviluppare sindrome da distress respiratorio acuto è in relazione con l'impostazione iniziale dei parametri ventilatori.^{11,16} Un elevato volume tidale (probabilità 2.6 per volume tidale maggiore di 700 ml) ed elevate pressioni di picco nelle vie aeree (rapporto di probabilità 1.6 per pressioni di picco delle vie aeree maggiori di $30 \text{ cm H}_2\text{O}$) sono associate allo sviluppo di sindrome da distress respiratorio acuto in pazienti che non la presentavano all'inizio della ventilazione. Effetti dannosi causati da elevati volumi tidalici sono stati inoltre ipotizzati in pazienti ventilati solo per alcune ore. Fernandez e collaboratori hanno registrato i volumi tidalici intraoperatori di pazienti sottoposti a rimozione di parti di polmone.¹⁷ Il 18% di loro ha sviluppato insufficienza respiratoria nel postoperatorio, di cui la metà ha sviluppato danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto. I pazienti che hanno sviluppato un'insufficienza respiratoria sono quelli che stati ventilati con volumi tidalici intraoperatori elevati rispetto (8.3 contro 6.7 ml kg^{-1} di peso ideale; $p < 0.001$). L'analisi dei dati ha inoltre dimostrato che l'utilizzo intraoperatorio di volumi tidalici elevati e di elevati volumi di fluidi intravenosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza respiratoria nel postoperatorio. Risultati simili si sono avuti in uno studio pubblicato recentemente da Michelet e collaboratori.¹⁸ In questo studio, 52 pazienti sottoposti ad una esofagectomia per la rimozione di un tumore, sono stati sorteggiati (randomizzati) per ricevere una ventilazione convenzionale (volume tidale di 9 ml kg^{-1} senza PEEP sia durante la ventilazione bipolmonare che quella monopolmonare) o una ventilazione protettiva (volume tidale di 9 ml kg^{-1} durante la ventilazione bipolmonare, ridotto a 5 ml kg^{-1} con PEEP di $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ durante la ventilazione monopolmonare). Nei pazienti sottoposti a ventilazione protettiva si sono riscontrati livelli ematici più bassi di interleukina (IL)-1, IL-6, e

IL-8, sia al termine della ventilazione mono-polmonare che 18 ore dopo la chirurgia. La ventilazione protettiva ha garantito anche un più elevato rapporto tensione arteriosa/frazione inspirata di ossigeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) sia durante la ventilazione monopolmonare che un'ora dopo il termine della chirurgia, oltre ad una minor durata della ventilazione nel postoperatorio. Numerosi altri studi hanno indagato l'ipotesi che le impostazioni del ventilatore ad inizio ventilazione possano stimolare l'infiammazione polmonare in pazienti che non presentano danno polmonare prima di iniziare la ventilazione. La maggior testimonianza che la ventilazione protettiva può essere benefica nei pazienti senza danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto deriva da uno studio clinico randomizzato in pazienti intubati e ventilati in terapia intensiva nel postoperatorio.¹⁹ Essi sono stati sorteggiati per ricevere un tidaleco pari a 12 ml kg^{-1} oppure 6 ml kg^{-1} di peso corporeo effettivo. I pazienti sottoposti a neurochirurgia o a chirurgia non cardiaca che hanno ricevuto il volume tidaleco più basso hanno avuto minor incidenza di infezioni polmonari, oltre ad un più breve periodo un periodo di intubazione e di permanenza in terapia intensiva, suggerendo una riduzione della morbidità. E' importante notare anche che l'uso di un volume tidaleco basso è risultato sicuro. Infatti, sebbene l'uso di volumi tidalici più bassi sia stato associato con una diminuzione statisticamente significativa dell'ossigenazione, questa diminuzione è risultata clinicamente irrilevante. In un altro studio pazienti senza precedente danno polmonare sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale sono stati sorteggiati per ricevere un volume tidaleco elevato (15 ml kg^{-1}) o basso (6 ml kg^{-1}) senza PEEP, e un volume tidaleco basso con una PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$.²¹ Durante la prima ora di ventilazione meccanica non si sono riscontrati cambiamenti consistenti dei livelli plasmatici dei vari mediatori, né differenze significative tra i tre gruppi. Koner e collaboratori hanno ottenuto risultati simili.²² Wrigge e collaboratori hanno anche studiato gli effetti della ventilazione meccanica sulla risposta infiammatoria durante chirurgia toracica ed addominale maggiore.²³ Pazienti sottoposti a toracotomia o laparotomia elettive sono stati sorteggiati a ricevere un volume tidaleco di 12 o 15 ml kg^{-1} senza PEEP, oppure 6 ml kg^{-1} con una PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$. Dopo 3 ore di ventilazione né l'andamento nel tempo né la concentrazione di mediatori polmonari o sistemici è stato differente tra i due modelli di ventilazione. Sebbene molti studi non abbiano evidenziato effetti dannosi della ventilazione con elevati volumi tidalici in pazienti senza danno polmonare pre-esistente, altri articoli ne hanno evidenziato le conseguenze deleterie.^{20,21,24,25} Wrigge e collaboratori hanno studiato gli effetti della ventilazione meccanica postoperatoria con basso volume tidaleco sulla risposta infiammatoria indotta dalla chirurgia di bypass cardiopolmonare.²¹ In questo studio, subito dopo la chirurgia i pazienti sono stati ventilati per 6 ore con un volume tidaleco di 6 oppure di 12 ml kg^{-1} di peso corporeo ideale. I livelli plasmatici di mediatori dell'infiammazione non sono risultati diversi tra i gruppi. Tuttavia dopo 6 ore di ventilazione la concentrazione di Tumor Necrosis Factor nel liquido di lavaggio broncoalveolare è risultata molto più alta nei pazienti ventilati con un volume tidaleco elevato. Risultati simili sono stati ottenuti da Zupancich e colleghi in pazienti sottoposti by-pass coronarico ventilati

nel postoperatorio con un tidaleco elevato ($10\text{-}12 \text{ ml kg}^{-1}$) e una PEEP bassa ($2\text{-}3 \text{ cmH}_2\text{O}$) oppure con tidaleco ridotto (8 ml kg^{-1}) e una PEEP elevata ($10 \text{ cmH}_2\text{O}$).²⁵ IL-6 e IL-8 sono risultati aumentati in maniera significativa in entrambi i gruppi prima della sternotomia, ma un ulteriore aumento si è registrato solo nei pazienti ventilati con volume tidaleco elevato e PEEP bassa. Reis Miranda e collaboratori hanno randomizzato pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare elettivo a ricevere un volume tidaleco di $6\text{-}8 \text{ ml kg}^{-1}$ di peso ideale e una PEEP di $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ oppure una ventilazione polmonare protettiva con $4\text{-}6 \text{ ml kg}^{-1}$ e PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$.²⁰ Nei tre giorni successivi all'intervento i livelli di IL-8 sono diminuiti più rapidamente nel gruppo sottoposto a ventilazione protettiva. Choi e collaboratori hanno sorteggiato pazienti sottoposti a chirurgia elettiva della durata maggiore di 5 ore ad essere ventilati con un volume tidaleco di 12 ml kg^{-1} senza PEEP oppure con un volume tidaleco ridotto e una PEEP di $10 \text{ cm H}_2\text{O}$.²⁴ L'uso di un volume tidaleco elevato hanno avuto effetti procoagulanti sul sistema emostatico che possono innescare un deposito di fibrina nelle vie aeree. Questi effetti non si sono verificati con l'impiego di un volume tidaleco ridotto.

Molti pazienti critici ventilati meccanicamente sono a rischio di sviluppare danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto. Questi pazienti hanno spesso un danno polmonare preesistente che non può essere classificato come danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto secondo la definizione della Consensus Conference. Soggetti con polmonite o patologie polmonari restrittive, oltre a quelli che devono essere sottoposti a resezione polmonare, sono più a rischio di sviluppare un danno polmonare acuto e da ventilatore. Inoltre, in pazienti senza un danno polmonare acuto, ma predisposti, uno o più "insulti successivi" possono precipitare in un danno polmonare. Poiché la ventilazione meccanica non protettiva può scatenare o esacerbare l'infiammazione polmonare, l'uso di volumi tidalici elevati andrebbe evitato perché rappresenta un "primo insulto" oppure, successivamente, un "secondo" o "terzo insulto". Questo spiega i diversi risultati a cui sono giunti i numerosi studi sulla fisiopatologia dei danni da ventilazione meccanica in polmoni sani. Periodi di ventilazione meccanica più lunghi,^{24,25} con o senza "insulti" extrapolmonari,^{21,25} possono causare più danno rispetto a periodi più brevi senza disturbi extrapolmonari.^{21,23}

E' importante sottolineare infatti che volumi tidalici ridotti sono da considerarsi fisiologici. I mammiferi infatti hanno volumi tidalici normali di 6.3 ml kg^{-1} .

I risultati inconsistenti degli studi randomizzati sopra menzionati, non giustificano in maniera definitiva l'uso di volumi tidalici ridotti. Infatti molti degli studi che auspicano l'utilizzo di una ventilazione protettiva in pazienti non affetti da danno polmonare acuto hanno misurato indicatori indiretti dell'efficacia di tale approccio (ad es. i mediatori dell'infiammazione) invece che l'esito clinico. Solo tre studi retrospettivi hanno identificato nell'utilizzo di volumi tidalici elevati un fattore di rischio per l'insufficienza respiratoria. Perciò, sebbene verosimile, la rilevanza clinica di questi risultati non è provata, e dovrebbero essere condotti degli studi prospettici. Potrebbe essere importante distinguere tra i pazienti ventilati in sala operatoria e pazienti

ventilati in terapia intensiva. I pazienti in sala operatoria sono ventilati per un periodo di tempo inferiore rispetto a quelli della terapia intensiva. Inoltre, come precedentemente detto, la teoria degli insulti multipli può spiegare come stimoli ripetuti (compresa la ventilazione meccanica) portino allo sviluppo di segni clinici di danno polmonare acuto o di sindrome da distress respiratorio acuto. Sia i pazienti chirurgici sia i malati critici sono a esposti a numerose cause di danno polmonare. In ogni caso, queste possono non essere le stesse per entrambi i gruppi di pazienti, e ogni insulto può avere effetti diversi in entrambi i gruppi. Infine, poichè molte delle nostre conoscenze sull'importanza di utilizzare volumi tidalici ridotti si basano su ricerche nel campo dell'ALI/ARDS, bisognerebbe considerare che l'effetto combinato sulle cellule polmonari di ischemia e infiammazione provoca una risposta diversa rispetto al solo insulto meccanico ... e nel periodo perioperatorio possono verificarsi entrambe le situazioni. Perciò rimane da determinare se dobbiamo ventilare allo stesso modo (cioè con un volume tidalico ridotto) sia i pazienti in sala operatoria che quelli in terapia intensiva. Non-dimeno, in attesa di ulteriori studi prospettici, raccomandiamo di evitare l'utilizzo di pressioni di plateau elevate e di elevati volumi tidalici in pazienti che non presentano danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto all'inizio della ventilazione meccanica. Queste raccomandazioni si basano sull'opinione di esperti, nonchè sui dati attualmente disponibili menzionati in questa review. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per dare maggior forza alle nostre raccomandazioni. Quest'ultime non prendono in considerazione la particolare gestione della ventilazione in pazienti affetti da patologie polmonari ostruttive; i problemi che si incontrano in questi pazienti (ipe-rinflazione dinamica) non vengono discussi in questo articolo. Il principale obiettivo della ventilazione polmonare protettiva è minimizzare lo stiramento polmonare a fine espirazione, riducendo quindi sia i danni agli alveoli che l'infiammazione e la decompartmentalizzazione alveolare. In molti pazienti con polmoni normali (ad esempio pazienti sottoposti ad una ventilazione di breve durata in corso di procedure chirurgiche a basso rischio, pazienti con debolezza muscolare) lo stiramento a fine espirazione può essere relativamente basso anche con volumi tidalici pari a 10 ml kg⁻¹ di peso ideale. In questi pazienti, se la pressione di plateau è bassa (cioè inferiore a 15 cm H₂O) e non stanno respirando spontaneamente, volumi tidalici più bassi non sono probabilmente indicati dal momento che possono provocare atelettasia, specialmente se la PEEP è bassa o assente. Se la pressione di plateau aumenta (al di sopra di 15–20 cm H₂O), il volume tidalico dovrebbe essere diminuito fino a circa 6 ml kg⁻¹ di peso ideale. Si dovrebbe però utilizzare una PEEP sufficiente a minimizzare l'atelettasia e a mantenere l'ossigenazione. È importante comprendere però che la pressione di plateau in alcune occasioni può trarre in inganno. La pressione di plateau può essere bassa in pazienti che tentano di respirare spontaneamente durante la ventilazione meccanica, ma la pressione trans alveolare e la sovraddistensione polmonare potrebbero essere alte a causa di una pressione pleurica fortemente negativa. Viceversa, in pazienti con una compliance della parete toracica diminuita (come in caso di aumento della pressione intra-addominale o nell'obesità), le pressioni di plateau possono essere elevate sen-

za che ci sia una sovraddistensione polmonare. Infine, l'uso di volumi tidalici bassi può mitigare l'impatto emodinamico della ventilazione meccanica e diminuire la necessità di fluidi per mantenere l'equilibrio emodinamico del paziente migliorando quindi l'esito clinico e, forse, contribuendo a diminuire l'incidenza di danno polmonare acuto e sindrome da distress respiratorio acuto. Per ora, però, quest'ultimo effetto non è stato ancora dimostrato scientificamente. Concludendo, anche pazienti che non presentano un danno polmonare acuto o sindrome da distress respiratorio acuto possono essere a rischio di un danno polmonare associato alla ventilazione meccanica. Il fatto che danno polmonare acuto e sindrome da distress respiratorio acuto siano state associate a impostazioni iniziali del ventilatore potenzialmente dannose, e in particolare ad un elevato volume tidalico, suggerisce che l'ARDS è una complicanza in parte prevenibile nei pazienti ventilati meccanicamente. Sono necessari studi prospettici per valutare la gestione ottimale della ventilazione meccanica in pazienti che non presentano ALI/ARDS all'inizio della ventilazione.

Sebbene non ci siano a tutt'oggi studi clinici sugli effetti di differenti volumi tidalici durante ventilazione meccanica in pazienti veterinari con polmoni sani, mi preme sottolineare un concetto fondamentale che deriva dagli studi sopra riportati: l'utilizzo di volumi tidalici elevati o di volumi tidalici bassi con PEEP non incide realmente sullo scambio di gas del paziente con polmone normale sottoposto ad anestesia generale. La differenza nelle due strategie di ventilazione si riflette sulla struttura e sulla fisiologia polmonare in termini di danno polmonare. È importante sapere che l'uso di bassi volumi tidalici deve essere associato all'impiego di adeguati livelli di PEEP per evitare gli effetti negativi di un basso volume tidalico. Se un polmone sano viene ventilato con un VT di 6 ml kg⁻¹ e PEEP 0 cmH₂O sicuramente svilupperà atelettasia con una conseguente alterazione dello scambio di gas (bassa PaO₂ ed ipercapnia). L'applicazione di un'adeguata PEEP aumenta la capacità funzionale residua ed incrementando il volume del polmone ci permette di ridurre il volume tidalico senza interferire significativamente con la ventilazione alveolare. In base all'esperienza dell'Autore, l'uso di volumi tidalici di 8-12 ml kg⁻¹ con una PEEP di almeno 3-5 cmH₂O rappresenta un buon compromesso per i cani ed i gatti rispetto agli elevati volumi tidalici (15-20 ml kg⁻¹) e all'avversione per la PEEP ancora riportati in letteratura veterinaria. Sebbene in veterinaria l'uso della PEEP sia ancora additato come causa di importanti alterazioni emodinamiche, numerosi studi sperimentali, molti dei quali eseguiti su cani, hanno dimostrato chiaramente che le alterazioni emodinamiche indotte dall'applicazione della PEEP in pazienti sani possono essere facilmente trattate aumentando il carico di fluidi o somministrando basse dosi di farmaci inotropi (dopamina, dobutamina).

Un altro punto importante è rappresentato dal fatto che molti studi e linee guida in medicina umana calcolano il volume tidalico in base al "peso corporeo ideale" (Predicted Body Weight - PBW) o "massa magra" di cui di seguito se ne riporta la formula:

Uomini: PBW (kg) = 50 + 2.3 (altezza in pollici - 60)

Donne: PBW (kg) = 45.5 + 2.3 (altezza in pollici - 60)

Questa formula prende in considerazione l'altezza del paziente

con differenze tra gli uomini e le donne. Così, fondamentalmente, i pazienti con la stessa altezza vengono ventilati con lo stesso volume tidale indipendentemente dal peso reale. Sebbene in medicina umana l'adeguatezza del peso corporeo ideale nel calcolo del volume tidale sia ancora oggetto di discussione, dovremmo riflettere su come questo aspetto non sia stato mai nemmeno preso in considerazione nei pazienti veterinari e nei libri o negli articoli il volume tidale venga calcolato in base al peso misurato. Considerando l'incidenza dell'obesità nei nostri pazienti possiamo farci un'idea di quale impatto potrebbe avere calcolare in modo diverso il volume tidale dei nostri pazienti. L'autore non è a conoscenza di una formula per il calcolo del peso corporeo ideale nei cani e nei gatti e questo rappresenta un possibile campo di ricerca molto interessante. In conclusione, questo articolo vuole sottolineare il fatto che determinare il volume tidale in corso di ventilazione meccanica non è semplicemente una questione di calcolo, ma una questione di fisiologia respiratoria.

Bibliografia

1. Haitsma JJ. Physiology of mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 2007; 23:117-134
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308
3. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 2003; 22:2s-9s
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury - Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294-323
5. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures - Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556-565
6. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159-1164
7. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-784
8. Amato MBP, Barbas CSV, Madeiros DM, et al. Effects of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354
9. Cheng IW, Eisner MD, Thompson BT, et al. Acute effects of tidal volume strategy on hemodynamics, fluid balance, and sedation in acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:63-70
10. Kahn JM, Andersson L, Karir V, et al. Low tidal volume ventilation does not increase sedation use in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:766-771
11. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450-1458
12. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345-355
13. Wongsurakiat P, Pierson DJ, Rubenfeld GD. Changing pattern of ventilator setting in patients without acute lung injury. Changes over 11 years in a single institution. *Chest* 2004; 126:1281-1291
14. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817-1824
15. Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk P, et al. Feedback and education improve physician compliance in use of lung-protective mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31:540-546
16. Gajic O, Fruto-Vivar F, Esteban A, et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:922-926
17. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006; 105:14-18
18. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911-919
19. Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP. Are low tidal volumes safe? *Chest* 1990; 97:430-434
20. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory responses in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:889-895
21. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:775-781
22. Koner O, Celebi S, Balci H, et al. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004; 30:620-626
23. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413-1417
24. Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* 2006; 105:689-695
25. Zupancich E, Paparella D, Turani F, et al. Mechanical ventilation effects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:378-383

Campoy L.

Ultrasound guidance for peripheral nerve blocks?

VRA 2009; 7(1):11-14

Luis Campoy, LV, CertVA, DiplECVA, MRCVS: Clinical Anaesthetist, Cornell University, Ithaca, NY, USA.

Received from Anaesthesia Department, Cornell University Hospital for Animals, Ithaca, NY, USA. Submitted for publication February 26, 2009. Accepted for publication March 30, 2009.

Address correspondence to Dr Campoy: Anesthesia Department, Cornell University Hospital for Animals, Box 32, Ithaca NY 14853-6401, USA. E-mail: lc268@cornell.edu

Hadzic A, Sala-Blanch X, Daquan Xu.

Ultrasound guidance may reduce but not eliminate complications of peripheral nerve blocks.

Anesthesiology 2008; 108:557-558

PAPER SUMMARY, COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

Locoregional anaesthesia is used extensively by human anaesthetists to provide intra- and post-operative pain control. With a growing emphasis on improving pain management in veterinary medicine, these procedures are now being adapted to veterinary patients with positive results. A number of recent studies have been conducted to help refine the procedures in veterinary patients.¹⁻⁴ Peripheral nerve blocks are amenable to a number of common surgical procedures. Mastery of these techniques offers veterinary surgeons a powerful tool for pain control.

The success of a nerve block is entirely dependent on placing local anaesthetic solution in close proximity to the appropriate nerve. Historically, electrostimulation has been considered the 'gold standard' for peripheral nerve localization.⁵ Recently, however, ultrasound-guided techniques are becoming increasingly popular for facilitating peripheral nerve blocks in people.⁵ Ultrasound guidance uses anatomic landmarks rather than a neurophysiologic end-point (i.e. electroneurostimulation) to facilitate the performance of the technique, thus, the combination of ultrasound guidance and electrolocation offers the advantage of both the anatomical as well as electrophysiological confirmation of nerve identification and needle placement. Conventionally, in veterinary medicine, peripheral nerve blockade is carried out while the patient is under general anaesthesia due to the poor tolerance to high current outputs (~1mA) by the patient. However, in the light of ultrasound-guided techniques, this may not be necessary anymore. The initial current output when a combined ultrasound-guided/electrolocation technique is used is much lower (0.4mA) than the current output used during the initial approach when electrolocation only is used (~1mA).⁶ Ultrasound location confirmed by low current output electrolocation (~0.4mA) can be tolerated by selected canine patients that are sedated, whereas the higher initial current used

in conventional electrolocation usually requires more extensive CNS depression. In fact, confirmation by electrical stimulation may become unnecessary with experience. In one study, despite sonographic evidence of the needle tip in close proximity to the nerves, a motor response at or below 0.5 mA could only be elicited in 42% of otherwise successful blocks in people.⁷

Ultrasonography allows real-time visualization of the stimulating needle, peripheral nerves and other important anatomic structures, such as vessels, muscle bellies and fascias. Used in conjunction with electrostimulation, the ultrasound-guided technique offers numerous advantages:

- ability to guide the needle into proper position with greater accuracy, thereby reducing the need for multiple and unnecessary needle passes and in turn tissue damage;⁸
- navigate away from sensitive anatomy, thereby reducing the risk of complications like the risk of vascular laceration;⁹
- monitor the peri-neural spread of local anaesthetic during the injection, with the possibility of repositioning the needle in case of maldistribution of local anaesthetic or intravascular needle placement. This may enhance safety and precision,^{9,10} and reduce the volume of local anaesthetic solution necessary compared with the use of conventional blind or electrolocation techniques;¹¹⁻¹³
- reduction in block performance time.¹⁴

However, a thorough understanding of the pertinent regional anatomy is still required and necessary. In addition, all the precautions and good practice guidelines used in locoregional anaesthesia should still apply. Two recent case reports have been published alerting us of the possibility of intravascular injection leading to severe adverse toxic effects during ultrasound-guided blocks.¹⁵ The most devastating complication during the performance of a peripheral nerve block is without a doubt the intravascular injection of local anaesthetic with subsequent signs of toxicity such as tachycardia, hypotension, arrhythmias, muscle twitches, tremors, seizures or even death. In these two reports, it becomes clear that veins are easily collapsible with even the slightest amount of pressure applied by the transducer and can therefore vanished from sonographic view. A repeated aspiration test is recommended but may not completely rule out and intravascular injection. Additionally, visualization of the needle tip per se does not preclude intravascular injection since there are limitations inherent to the physics of ultrasonography that may decrease its reliability when it comes to the exact location of the needle tip. These limitations include angle of incidence of the ultrasound beam, needle visualization and possibly artifacts. The most reliable feature during-real time ultrasound imaging indicative of intravascular injection is the failure to visualize a hypoechoic fluid bolus on the ultrasound monitor during injection (also known as the 'doughnut sign'). Standard recommendations while performing an ultrasound-guided block have been published and include slow and fractionated injection of local anaesthetic, frequent aspiration to detect intravascular placement (clinicians should be highly suspicious of a negative aspiration test when ultrasound does not clearly show local anaesthetic spread), systematic sonographic survey to examine the surrounding anatomy including vessels at various degrees of pressure with and without the use of colour

doppler. In addition, some authors advocate for the administration of a pre-test dose of an adrenaline-containing solution and observation of immediate tachycardia case of intravascular injection. This practice may not be very common during peripheral nerve blocks because of either simplicity or reluctance to use adrenaline. However, a pre-test dose of water for injection may be advisable. Water for injection will not stop twitches and therefore electrophysiological confirmation of nerve location can still be used.

Overall, these reports of complications re-enforce the need for proper training. There is an increasing need for a proper curriculum to fully understand the technique, the potential pitfalls and the complications of ultrasound-guided blocks. Future improvements in block safety may also lie in the optimal application of ultrasound training and technical advances including echogenic atraumatic needles specifically designed for ultrasound-guided regional anaesthesia. The future will tell.

References

1. Futema F, Tabacchi Fantoni D, Costa Auler JO Jr, et al. A new brachial plexus block technique in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29:133-139
2. Wenger S, Moens Y, Jaggin N, Schatzmann U. Evaluation of the analgesic effect of lidocaine and bupivacaine used to provide a brachial plexus block for forelimb surgery in 10 dogs. *Vet Rec* 2005; 156:639-642
3. Campoy L, Martin-Flores M, Looney AL, et al. Distribution of a lidocaine-methylene blue solution staining in brachial plexus, lumbar plexus and sciatic nerve blocks in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:348-354
4. Mahler SP, Adogwa AO. Anatomical and experimental studies of brachial plexus, sciatic, and femoral nerve-location using peripheral nerve stimulation in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:80-89
5. Marhofer P, Chan VWS. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesth Analg* 2007; 104:1265-1269
6. Hadzic A, Vloka JD. *Peripheral Nerve Blocks. Principles and Practice*. First edition. New York, 2004. McGraw-Hill
7. Sinha SK, Abrams JH, Weller RS. Ultrasound-guided interscalene needle placement produces successful anesthesia regardless of motor stimulation above or below 0.5 mA. *Anesth Analg* 2007; 105:848-852
8. Sites BD, Brull R. Ultrasound guidance in peripheral regional anesthesia: philosophy, evidence-based medicine, and techniques. *Curr Opin Anaesthesiology* 2006; 19:630-639
9. Gray AT. Ultrasound-guided regional anesthesia. Current state of the art. *Anesthesiology* 2006; 104:368-373
9. Perlas A, Brull R, Chan VWS, et al. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 259-265
10. Perlas A, Chan VWS, Simons M. Brachial plexus examination and localization using ultrasound and electrical stimulation. A volunteer study. *Anesthesiology* 2003; 99:429-435
11. Casati A, Baciarello M, Di Cianni S, et al. Effects of ul-

- trasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve. *Br J Anaesth* 2007; 98:823-827
12. Oberndorfer U, Marhofer P, Bosenberg A, et al. Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children. *Br J Anaesth* 2007; 98:797-801
 13. Sandhu NS, Bahniwal CS, Capan LM. Feasibility of an infraclavicular block with a reduced volume of lidocaine with sonographic guidance. *J Ultrasound Med* 2006; 25:51-56
 14. Williams SR, Chouinard P, Arcand G, et al. Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block. *Anesth Analg* 2003; 97:1518-1523
 15. Loubert C, Williams SR, Helie F, Arcand G. Complication during ultrasound-guided regional block: accidental intravascular injection of local anesthetic. *Anesthesiology*, 2008; 108:759-760

Guida ecografica per i blocchi periferici?

Campoy L.

Hadzic A, Sala-Blanch X, Daquan Xu.

Ultrasound guidance may reduce but not eliminate complications of peripheral nerve blocks.

Anesthesiology 2008; 108:557-558

L'anestesia loco-regionale viene largamente utilizzata dagli anestesisti umani per garantire il controllo del dolore sia intraoperatorio che postoperatorio. La sempre maggior enfasi sulla necessità di migliorare la gestione del dolore anche in Medicina Veterinaria ha fatto sì che queste procedure siano state studiate ed adattate anche ai pazienti veterinari dando risultati positivi. Numerosi sono gli studi che recentemente si sono posti l'obiettivo di perfezionare le varie procedure nei pazienti veterinari al fine di migliorarne l'efficacia clinica.¹⁻⁴

I blocchi nervosi periferici si adattano a numerose procedure chirurgiche di frequente utilizzo clinico e la loro conoscenza approfondita mette a disposizione del veterinario uno strumento estremamente efficace per controllare il dolore. L'efficacia di un blocco nervoso dipende solamente dalla capacità di depositare l'anestetico locale nelle immediate vicinanze del nervo da bloccare. Sebbene da sempre l'elettro-neurostimolazione sia stata considerata la tecnica d'elezione per la localizzazione dei nervi periferici,⁵ ultimamente nell'uomo l'ecografia sta prendendo sempre più piede perché permette di localizzare facilmente la fibra nervosa e di bloccarla efficacemente.⁵ L'ecografia utilizza dei riferimenti anatomici, a differenza dell'elettro-neurostimolazione che si basa su di una risposta neurofisiologica, e quindi la combinazione delle due tecniche (guida ecografica e localizzazione elettrica) offre il vantaggio di localizzare sia il nervo che la punta dell'ago attraverso con due sistemi diversi ma complementari: quello anatomico e quello elettrofisiologico. Di solito in Medicina Veterinaria i blocchi nervosi periferici vengono eseguiti con l'animale in anestesia generale per evitare reazioni esagerate e potenzialmente pericolose alle scariche

elettriche (~1mA) emesse dal neurostimolatore. E' interessante notare che le tecniche di blocco eco-guidate potrebbero rendere non più necessaria l'anestesia generale, dal momento che la corrente iniziale utilizzata quando si combinano le due tecniche in associazione è molto minore (0.4mA) rispetto a utilizzata quando si usa il solo elettro-neurostimolatore (~1mA).⁶ La bassa intensità di corrente (~0.4mA) che permette di confermare la localizzazione ecografica del nervo viene tollerata in molti cani solamente con l'ausilio di una sedazione, mentre le intensità più elevate richieste dall'elettrostimolazione convenzionale richiedono di solito una maggiore depressione del sistema nervoso centrale. La conferma del posizionamento con l'elettro-neurostimolatore potrebbe addirittura non essere più necessaria nel caso di un operatore esperto. Infatti uno studio nell'uomo ha evidenziato che è stato possibile evocare una risposta motoria alla stimolazione a 0,5 mA solo nel 42% dei pazienti, nonostante l'evidenza ecografica di un corretto posizionamento dell'ago. Malgrado ciò il blocco è risultato efficace nel 100% dei pazienti.⁷

Caratteristica dell'ecografia è il permettere la visualizzazione in tempo reale dell'ago, dei nervi e di tutte le altre strutture anatomiche importanti quali vasi, ventri muscolari e fasce. Il suo utilizzo in combinazione con l'elettro-neurostimolatore offre quindi numerosi vantaggi:

- la possibilità di ottenere un posizionamento accurato dell'ago senza doverlo reintrodurre più volte come succede spesso durante i tentativi di localizzazione con il solo neurostimolatore, riducendo così sia il numero dei tragitti che il pericolo di danni accidentali ai tessuti attraversati;⁸
- la possibilità di evitare le strutture anatomiche più delicate, riducendo quindi il rischio di complicazioni come ad esempio danni vascolari accidentali che possono risultare in emorragie localizzate;⁹
- la possibilità di visualizzare e controllare la diffusione dell'anestetico locale intorno alla fibra nervosa durante l'iniezione, permettendo così di riposizionare l'ago in caso di maldistribuzione o di iniezione intravascolare. Rispetto alla tecnica della parestesia (o alla tecnica veterinaria "alla cieca") e all'elettro-neurostimolazione, la tecnica combinata permette di aumentare sicurezza e precisione del blocco,^{9,10} oltre che di ridurre la quantità di anestetico locale necessario per la sua esecuzione;¹¹⁻¹³
- la possibilità di ridurre i tempi impiegati di esecuzione dei blocchi periferici.¹⁴

Per ottenere questi risultati tuttavia è necessario conoscere in modo approfondito l'anatomia del distretto anatomico in cui si intende eseguire il blocco, oltre a rispettare tutte le precauzioni e le regole basilari dell'anestesia loco regionale periferica. A riprova di ciò basti ricordare che recentemente sono stati descritti due casi che hanno focalizzato l'attenzione della comunità scientifica sulla possibilità di iniezione intravascolare accidentale, con conseguenti gravi effetti collaterali, durante i blocchi eco-guidati.¹⁵ E' proprio l'iniezione intravascolare accidentale di anestetico locale la complicanza più grave durante l'esecuzione di un blocco periferico perché esita in tossicità sistemica con segni clinici quali tachicardia, ipotensione, aritmie, contrazioni muscolari, tremori, convulsioni e, nei casi più gravi, morte

del paziente. Questi due casi hanno evidenziato come le vene collassino facilmente sotto la lieve pressione provocata dal posizionamento, seppur delicato, della sonda dell'ecografo scomparendo così dall'immagine ecografica. Un test di aspirazione, ripetuto più volte, è pertanto obbligatorio anche se non esclude completamente la possibilità di una iniezione intravascolare accidentale. Anche la visualizzazione della punta dell'ago di per sé non è in grado di escludere l'iniezione intravascolare dal momento che ci sono dei limiti legati alla fisica delle onde che non permettono una localizzazione perfetta. Ci riferiamo in particolare all'angolo di incidenza del fascio di ultrasuoni e ai possibili artefatti che generalmente rendono difficile una localizzazione perfetta della punta. Ciò che ci deve far sospettare un'iniezione intravascolare è l'impossibilità di visualizzare l'anestetico (un fluido ipoecogeno) durante l'iniezione (che viene anche chiamato "segno della ciambella"). Le raccomandazioni generali per l'esecuzione di un blocco eco-guidato prevedono l'iniezione lenta e frazionata dell'anestetico locale, aspirazioni frequenti per escludere l'iniezione intravascolare (la mancata visualizzazione dell'anestetico che si diffonde nei tessuti dovrebbe mettere in discussione un test di aspirazione negativo) e l'esame ecografico sistematico dell'anatomia del distretto interessato dal blocco che comprenda anche l'uso dell'eco-doppler: quest'ultimo infatti permette di controllare il flusso intravascolare quando con la sonda si applicano pressioni più o meno intense ai tessuti sottostanti. Inoltre, alcuni autori insistono sulla necessità di somministrare una dose test contenente adrenalina: in caso di iniezione intravascolare accidentale si assiste ad una immediata tachicardia. E' difficile che questo test entri a far parte della pratica comune perché non è semplice da eseguire e c'è molta riluttanza da parte degli anestesisti ad utilizzare l'adrenalina. In alternativa si può utilizzare dell'acqua per iniezioni che non bloccando la fibra permette di utilizzare l'elettroestimolazione per localizzare la fibra anche dopo la dose test. In conclusione queste segnalazioni di complicazioni legate all'uso degli ultrasuoni per l'esecuzione di blocchi periferici sottolineano ancora una volta la necessità di istituire una "scuola" che insegni la metodologia standard per l'esecuzione della tecnica, che illustri in maniera esaustiva possibili fallimenti e complicazioni della stessa, e che preveda un adeguato periodo di apprendistato sotto la guida di una persona esperta. Il futuro si muove in direzione di una ottimizzazione della visualizzazione ecografica e dell'utilizzo di aghi appositamente costruiti per facilitare la loro visualizzazione ecografica e per limitarne la traumaticità tissutale.

Ma è ancora presto per dire se questo sarà davvero il futuro.

Bibliografia

1. Futema F, Tabacchi Fantoni D, Costa Auler JO Jr, et al. A new brachial plexus block technique in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29:133-139
2. Wenger S, Moens Y, Jaggin N, Schatzmann U. Evaluation of the analgesic effect of lidocaine and bupivacaine used to provide a brachial plexus block for forelimb surgery in 10 dogs. *Vet Rec* 2005; 156:639-642
3. Campoy L, Martin-Flores M, Looney AL, et al. Distribution of a lidocaine-methylene blue solution staining in brachial plexus, lumbar plexus and sciatic nerve blocks in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:348-354
4. Mahler SP, Adogwa AO. Anatomical and experimental studies of brachial plexus, sciatic, and femoral nerve-location using peripheral nerve stimulation in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:80-89
5. Marhofer P, Chan VWS. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesth Analg* 2007; 104:1265-1269
6. Hadzic A, Vloka JD. *Peripheral Nerve Blocks. Principles and Practice*. First edition. New York, 2004. McGraw-Hill
7. Sinha SK, Abrams JH, Weller RS. Ultrasound-guided interscalene needle placement produces successful anesthesia regardless of motor stimulation above or below 0.5 mA. *Anesth Analg* 2007; 105:848-852
8. Sites BD, Brull R. Ultrasound guidance in peripheral regional anesthesia: philosophy, evidence-based medicine, and techniques. *Curr Opin Anaesthesiology* 2006; 19:630-639
9. Gray AT. Ultrasound-guided regional anesthesia. Current state of the art. *Anesthesiology* 2006; 104:368-373
9. Perlas A, Brull R, Chan VWS, et al. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 259-265
10. Perlas A, Chan VWS, Simons M. Brachial plexus examination and localization using ultrasound and electrical stimulation. A volunteer study. *Anesthesiology* 2003; 99:429-435
11. Casati A, Baciarello M, Di Cianni S, et al. Effects of ultrasound guidance on the minimum effective anaesthetic volume required to block the femoral nerve. *Br J Anaesth* 2007; 98:823-827
12. Oberndorfer U, Marhofer P, Bosenberg A, et al. Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children. *Br J Anaesth* 2007; 98:797-801
13. Sandhu NS, Bahniwal CS, Capan LM. Feasibility of an infraclavicular block with a reduced volume of lidocaine with sonographic guidance. *J Ultrasound Med* 2006; 25:51-56
14. Williams SR, Chouinard P, Arcand G, et al. Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block. *Anesth Analg* 2003; 97:1518-1523
15. Loubert C, Williams SR, Helie F, Arcand G. Complication during ultrasound-guided regional block: accidental intravascular injection of local anesthetic. *Anesthesiology*, 2008; 108:759-760

Rocuronium infusion as part of the medical management of tetanus in a dog

Iff I, Leschnik M, Mosing M, Moens Y

VRA 2009; 7(1):15-22

Isabel Iff, DVM, Dipl.ECVA, MRCVS: Assistant; Martina Mosing DVM, Dipl.ECVA, MRCVS: Assistant; Yves Moens, DVM, PhD, Dipl.ECVA: Head of Clinic; Clinic for Anaesthesiology and perioperative Intensive Care, Veterinary Teaching Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria. Michael Leschnik, DVM: Assistant, 1st Clinic of Internal Medicine, Veterinary Teaching Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria.

Received from Clinic for Anaesthesiology and perioperative Intensive Care, Veterinary Teaching Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria. Submitted for publication May 3, 2009. Accepted for publication November 9, 2009.

Address correspondence to Miss Iff: Veterinary Anaesthesia, the University of Liverpool, Leahurst Campus, Neston, UK CH64 7TE. E-mail: i.iff@liv.ac.uk

Aknowledgements

The authors would like to thank the whole staff of the Clinic for Anaesthesiology for the support given throughout the day and the night duty clinician for his help during the night.

Abstract

Objective – To describe the use of a constant rate infusion of the non-depolarizing neuromuscular blocking agent (NMBA) rocuronium bromide, as a part of the symptomatic treatment in a dog with severe tetanus.

Animal – A 7.5-year-old, 35 kg, female spayed, German shepherd dog.

Methods – The dog was referred to the University Clinic because of deterioration of the general condition and uncontrollable muscle spasms, despite treatment. During daytime the dog was deeply sedated with propofol, and rocuronium infusion was administered to prevent contractions and opisthotonus. Neuromuscular blockade was monitored at regular intervals using the Train-Of-Four and accelerometry. Due to logistical and economical limitations, during nighttime rocuronium infusion was stopped, and sedation was maintained with acepromazine, pentobarbitone and midazolam infusion.

Results – The dog required increasing dosages of rocuronium to maintain a stable level of neuromuscular blockade during the 3-day treatment, as documented by the Train-Of-Four and accelerometry. Four days later severity of symptoms decreased, and propofol and rocuronium infusions were stopped. Midazolam infusion was stopped the following day, however the dog suddenly died two nights later.

Conclusions – The most likely reason for the decreased sensitivity to rocuronium is the upregulation of the acetylcholine-receptor numbers due to effects of tetanospasmin, although other mechanisms related to rocuronium pharmacodynamics and pharmacokinetics are discussed.

Clinical relevance – The addition of a NMBA to conventional therapy might be useful in dogs with severe tetanus, although proper monitoring of blockade should be used to guide NMBA administration.

Introduction

Clostridium tetani infection is uncommon in dogs and cats. The clinical signs occur within five to ten days after infection and include increased muscle tone. Prognosis in dogs and cats with tetanus has been described as good, unless respiratory complications occur.¹ Nevertheless in a recent retrospective study from

a veterinary teaching hospital eight of 13 animals died or were euthanized.² The predominant symptom of tetanus is the occurrence of severe muscle spasms. This is generally treated with centrally acting muscle relaxants like benzodiazepines.¹ Symptomatic treatment of the muscle spasms with peripherally acting neuromuscular blocking agents (NMBA) has been described in the medical literature. We report the use of a constant rate infusion of a non-depolarizing neuromuscular blocking agent – rocuronium-bromide – as a part of the symptomatic treatment in a dog with severe tetanus.

Clinical report

A 7.5 year old German shepherd was referred to the Small Animal Centre of the Veterinary University of Vienna. The dog underwent ovariohysterectomy 14 days before and was presented with clinical signs indicative of tetanus. The dog was referred because of deterioration of the general condition and uncontrollable muscle spasms, despite treatment with acepromazine and diazepam. In a first attempt to provide sedation and muscle relaxation, acepromazine (Vanastress, Vana GmbH, Vienna, Austria) 0.01 mg kg⁻¹ every 8 hours and an intravenous (IV) midazolam (Midazolam, Mayrhofer Pharmazeutika, Linz, Austria) constant rate infusion (CRI) 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ was started. Spastic contractions of the extremities and opisthotonus reoccurred seven hours later. A protocol providing deep sedation and control of muscle spasms using a NMBA and intermittent positive pressure ventilation was considered. However due to logistical and economical limitations such an approach was only feasible during daytime. Therefore the dog was to be recovered in the evening and a change to an appropriate night-protocol was necessary. The latter protocol consisted of acepromazine 0.01 mg kg⁻¹ IV every eight hours, midazolam constant rate infusion 0.5 mg kg⁻¹ h⁻¹ combined with pentobarbitone (Vetanarcol, Intervet GmbH, Vienna, Austria) to effect (total dose given: 6.2 to 9.8 mg kg⁻¹ over 14 hours).

The day-protocol was used on three days. Anaesthesia was induced with intravenous propofol to effect (3–3.5 mg kg⁻¹) and the trachea was intubated with an 11 mm endotracheal tube (ETT). Intermittent positive pressure ventilation was started with a pressure controlled intensive care ventilator (Evita, Dräger, Lübeck, Germany). Peak inspiratory pressure and respiratory rate were modified to maintain end-tidal CO₂ between 35 and 45 mmHg. The ETT was regularly cleaned with a suction device. Deep sedation was maintained with a propofol CRI (6–8 mg kg⁻¹ h⁻¹).

Neuromuscular monitoring, consisting of a train of four (TOF) stimulation and registration of the muscular response using acceleromyography (TOF-Guard, Organon Teknika NV, Turnhout, Belgium) was started. The stimulating electrode was placed on the lateral aspect of the stifle on either side, to stimulate the peroneal nerve and the acceleration transducer was positioned on the dorsal tip of the middle digit. The train of four (TOF) records four twitch responses evoked in a muscle by supramaximal stimulation of its motor nerve at a rate of 2 Hz. The TOF ratio is the ratio between the strength of the fourth twitch and the first twitch. The TOF was recorded every 15 seconds during the first five minutes, and every five minutes thereafter. Rocuroni-

um bromide (Esmeron, Organon, BH Oss, Netherlands) 0.6 mg kg⁻¹ was given as a bolus, and caused a 100 % block within 45 seconds. Subsequently, a CRI of rocuronium was started. If more than one twitch was visible after a TOF stimulation, an additional bolus was given and the CRI titrated as necessary. On the evening of day one rocuronium CRI was progressively increased from 0.28 to 1 mg kg⁻¹ h⁻¹. On day two rocuronium CRI was started at a rate of 0.9 mg kg⁻¹ h⁻¹, and progressively increased to 1.2 mg kg⁻¹ h⁻¹. On the third day the rocuronium CRI was started at 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ and had to be progressively increased over time to 1.6 mg kg⁻¹ h⁻¹. The average use, accounting for bolus administration as well as for the increase in CRI, of rocuronium was 1 mg kg⁻¹ h⁻¹, 1.2 mg kg⁻¹ h⁻¹ and 1.6 mg kg⁻¹ h⁻¹ for the first, second and third day, respectively. In the evening of the first day the rocuronium CRI was stopped. When two twitches were recordable the neuromuscular block was reversed with slow IV injection of neostigmine (Normastigmin, Sigmapharm, Vienna, Austria) 0.02 mg kg⁻¹, while closely observing heart rate. Reversal was unnecessary in the evening of day two and three, as judged by a TOF ratio of 0.9 and maintenance of normocapnia with spontaneous ventilation.

In humans tetanus has been described as a very painful disorder,³ therefore the dog received fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag Pharma, Vienna, Austria) at a rate of 3 mcg kg⁻¹ h⁻¹ continuously during both the day and the night protocol.

Intravenous fluid therapy was administered using crystalloid solutions: rate and composition were chosen according to acid base, electrolyte status as well as blood glucose levels, which were assessed at regular intervals. Nutritional support was provided through an oesophageal tube, and the feeding daily caloric requirements split into six administrations per 24 hours. Additional supportive care was provided by turning the animal every 4 hours, antibiotic therapy, eye ointment and oral hygiene. Monitoring consisted of electrocardiogram, plethysmography, capnography, spirometry and invasive arterial blood pressure measured through a vascular catheter placed in the dorsal pedal artery. Monitoring of adequate depth of unconsciousness was assessed before rocuronium administration by use of reflexes and during the rocuronium administration by increases of heart rate and/or blood pressure. A urinary catheter was placed, and 'ins' and 'outs' were monitored. On day four severity of the muscle spasms decreased and the night protocol was continued throughout the day. On the fifth day the benzodiazepine CRI was stopped, and the dog was treated with acepromazine only. The dog suddenly died two nights later, and the owner unfortunately did not sign the consent to autopsy.

Discussion

Tetanus is caused by the toxin tetanospasmin (TS) produced by *Clostridium tetani*. Tetanospasmin binds to the nerve terminal, and is internalized into a vesicle and transported to the central nervous system (CNS) by retrograde axonal transport.⁴ Tetanospasmin acts on four areas of the nervous system: the motor end plates of the skeletal muscle; the spinal cord; the central nervous system; and the sympathetic nervous system.⁵

In the motor end plates the accumulation of toxin inhibits the release of acetylcholine (ACh) following normal stimuli, with

increased rhythmic release to specific stimuli resulting in sustained muscle contraction.⁵

In the spinal cord it is internalized into the inhibitory interneuron (Renshaw cell) in the dorsal horn where it inhibits the release of gamma-amino-butyric acid (GABA) and Glycine.⁴ This inhibition of inhibitory neurotransmitters results in firing of the alpha-motoneurons resulting in the clinical signs of tetany.¹

Overt seizure activity may occur related to the effects of TS on the central nervous system in humans.⁵ The signs are enhanced by stimulation. If affecting the autonomous nervous system, excessive parasympathetic or sympathetic activity may occur,¹ and may have caused the sudden death of this dog.

In humans it has been described the use of rocuronium to treat tetanus if muscular spasms cannot be controlled by conventional treatment,⁶ however to our knowledge there are no reports available in veterinary medicine. If muscle spasms are not controlled, airway or respiratory compromise, pathologic fractures and/or renal failure due to rhabdomyolysis may occur.⁵ Furthermore, in the medical literature the use of ventilatory support is emphasized, which may necessitate the use of neuromuscular blocking agents along with appropriate sedation.³

Modern neuromuscular blocking agents have little or no significant action in the body other than at the neuromuscular junction, namely at the acetylcholine receptor (AChR). It is possible to produce quickly and with certainty any degree of muscle relaxation without influencing the excitability and functioning of the central nervous and cardiovascular systems.⁷ The AChR is a receptor ion-channel complex which, when in the open state, gives rise to the end-plate potential. Competitive neuromuscular blocking agents bind on the alpha-subunits of the acetylcholine receptor and ACh has less chance of binding and opening the channel.⁷

Since succinylcholine induced hyperkalemia and cardiac arrest in two human patients with tetanus,⁸ non-depolarizing muscle relaxants are the agents of choice. In the case described here rocuronium has been used as a NMBA. Rocuronium is an aminosteroid with an intermediate duration of action. It has been used in a clinical setting with bolus administration and constant rate infusions in the dog. Different dosages of rocuronium CRI have been used in dogs in combination with inhalants or propofol CRI. Initial bolus administration of 0.5 or 0.6 mg kg⁻¹ were followed by CRI of 0.2 mg kg⁻¹ h⁻¹ or 0.6 mg kg⁻¹ h⁻¹ to maintain a neuromuscular block with only one twitch (TOF) for 1.5 to 2 hours.^{9,10}

A particular feature of the case described here is the increased requirement of rocuronium as documented by neuromuscular monitoring with the TOF during three days. Despite general dosage recommendations, it is well known that a great inter-individual variability in response to NMBA is described, and monitoring of neuromuscular blockade is deemed necessary.⁷ Increased requirements for muscle relaxants during the treatment of tetanus have been documented in the medical literature.^{6,11} Several pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms could explain decreased sensitivity, and hence increased requirement of rocuronium in our dog. Altered pharmacodynamics may be caused by altered number or sensitivity of AChR on one hand, as well as altered release or degradation of ACh on

the other hand. An increase in the number of receptors present on a cell membrane is referred to as up-regulation. This typically occurs when there is chronic exposure to an antagonist or conditions that decrease transmitter concentrations. In a typical receptor system, an increase in receptor number is usually associated with increased sensitivity to agonists and resistance to competitive antagonists (in this case rocuronium). Additionally the muscles affected by TS become functionally denervated and a receptor up-regulation occurs,¹² and favour resistance to NMBA. Immobilisation results in receptor proliferation as well. In dogs resistance to NMBA can be seen as early as four days after immobilisation.¹² Since the dog was under sedative drugs resulting in recumbency for four days prior to presentation this could have played a role in the developing resistance to rocuronium.

Another cause for receptor up-regulation may be chronic administration of a competitive antagonist. Chronic subparalytic administration of competitive NMBA induces a proliferation of AChR in rats.¹³ There are several reports about resistance to the effects of NMBA in critically ill intensive care patients or after prolonged use.^{14,15} Theoretically the infusion of rocuronium could have caused a receptor up-regulation in this dog. Although the rats in the aforementioned study were infused for a two week period,¹³ whereas the dog in this case report showed increased sensitivity after the first day.

Additionally an increased sensitivity of the AChR may play a role in the resistance to NMBA. Sensitivity of AChR is related to the 'maturity' of the receptor. The innervated postjunctional cell synthesizes a mature type of AChR but the muscle nuclei have the genes for synthesis of another 'immature' AChR receptor. These genes are only activated if there is no muscle activity or no active contact with the nerve as resulting from the peripheral effects of TS, following immobility or chronic exposure to NMBA.^{12,13} Additionally the receptors are not only inserted at the neuromuscular junction, but also in the extrajunctional area and are less sensitive to NMBA.¹²

The release and degradation of ACh may be affected by humoral mechanisms, namely the formation of mediators like catecholamines, prostaglandins and hydrolytic enzymes, which cause hyposensitivity to NMBA in burn patients.¹² Severe tetanus with ongoing muscle spasms may lead to muscular trauma. Animals suffering from severe muscle trauma are likely to show resistance to the non-depolarizing neuromuscular blocking agents,¹⁶ which may be related to the aforementioned mechanisms.

Pharmacokinetic reasons for the resistance to NMBA could be due to increased metabolism or excretion of rocuronium. Rocuronium is deacetylated in the liver and excreted almost exclusively in the bile in humans, whereas in cats more than 50% of the injected dose is eliminated unchanged in the bile.⁷ Clinically, resistance to NMBA during tetanus has been observed in human patients treated with pancuronium and high plasma concentrations of the NMBA were measured,¹⁷ but this has not been documented by pharmacodynamic data in veterinary patients.

Ensuring unconsciousness in patients when using a neuromuscular blocking agent is important. Common signs of inadequate depth of anaesthesia are increased pulse rate and arterial blood pressure, salivation, lacrimation and isolated muscle twitches,

especially around the head.¹⁸ Detecting a sympathetic response using invasive monitoring as well as ensuring adequate level of unconsciousness before administration of the NMBA are the main methods to ensure unconsciousness.¹⁸ Facilities to provide constant monitoring during the time of the NMBA administration as well as equipment to monitor neuromuscular blockade are necessary for case management. Acepromazine has been used clinically in dogs to reduce anxiety, and aids with control of muscular spasms.^{19,20}

Conclusions

The addition of a neuromuscular blocking agent to conventional therapy might be useful in dogs with severe tetanus. To the authors knowledge this is the first case report in animals to describe decreased sensitivity to NMBA in tetanus patients. We showed an increasing resistance to rocuronium to maintain the desired level of neuromuscular blockade. The most likely reason for this resistance is an increase of acetylcholine receptor numbers due to the peripheral effects of TS, although other reasons like immobilisation or pharmacokinetic alterations may have played a role as well. Monitoring of neuromuscular blockade allowed to titrate and document NMBA administration in this case.

References

1. Oliver J, Lorenz M, Kornegay J. Handbook of Veterinary Neurology. 3rd ed. 1997, Philadelphia: WB Saunders
2. Bandt C, Steinberg T, Shaw S. Clostridium tetanus infection in 13 dogs and one cat (abstr). J Vet Emerg Crit Care 2004; 14:S1-S17
3. Donta S. Tetanus. In: Irwin R, Cerra F, and Rippe J. (Eds), Intensive Care Medicine. 1998, Lippincott, Williams & Wilkins. p.1187-1188
4. Coleman E. Clostridial neurotoxins: tetanus and botulism. Comp Cont Edu 1998; 20:4-10
5. Tobias JD. Anesthetic implications of tetanus. South Med J 1998; 91:384-387
6. Anandaciva S, Koay CW. Tetanus and rocuronium in the intensive care unit. Anaesthesia 1996; 51:505-506
7. Hall L, Clarke C, Trim C. Relaxation of skeletal muscles. In: Hall L, Clarke C, and Trim C (Eds), Veterinary anaesthesia. 2001, W.B. Saunders: London. p.149-178
8. Roth F, Wuthrich H. The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. Br J Anaesth 1969; 41:311-316
9. Hagmüller K. Das Muskelrelaxans Rocuroniumbromid als Dauertropfinfusion in der Kombinationsanästhesie beim Hund und dessen Antagonisierung mit Neostigmin und Atropin - eine klinische Studie, in Klinik für Chirurgie und Augenheilkunde. Thesis, 2002, Veterinärmedizinische Universität Wien. p.76
10. Alderson B, Senior MJ, Jones RS, et al. The use of the non-depolarizing neuromuscular blocking drug rocuronium administered by continuous infusion in dogs. In: AVA Spring Meeting. 2005. Rimini, Italy
11. Chiu JW, Tsou CH, Liou JT, et al. Transient cross-resistance to neuromuscular blocking agents in a patient with tetanus. Anesthesiology 2003; 98:579-581
12. Martyn JA, White DA, Gromert GA, et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. Anesthesiology 1992; 76:822-843.
13. Hogue CW Jr, Ward JM, Itani MS, Martyn JA. Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine. J Appl Physiol 1992; 72:1326-1331
14. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL. Increased requirements for continuously infused vecuronium in critically ill patients. Anesth Analg 1989; 69:518-521
15. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH. Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. Crit Care Med 1995; 23:815-821
16. Jones, R., Neuromuscular Blockade. In: Seymour C and Gleed R (Eds), Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia. 1999, BSAVA: Shurdington. p.109-117.
17. Duvaldestin, P., Gibert C, Henzel D, et al. Pancuronium blood level monitoring in patients with tetanus. Intensive Care Med 1979; 5:111-114
18. Flaherty D, Auckburally A. Muscle relaxants. In: Seymour C, Duke-Novakovski T (Eds), BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia. 2007, BSAVA: Quedgeley. p.156-165
19. Linnenbrink T, McMichael M. Tetanus: pathophysiology, clinical signs, diagnosis and update on new treatment modalities. J Vet Emerg Crit Care 2006; 16:199-207
20. Low RM, Lambert RJ, Pesillo SA. Successful management of severe generalised tetanus in two dogs. J Vet Emerg Crit Care 2006; 16:120-127

Infusione continua di rocuronio nella gestione medica di un cane affetto da tetano

Iff I, Leschnik M, Mosing M, Moens Y

Riassunto

Obiettivi – Descrivere l'utilizzo un'infusione di Rocuronio, un bloccante muscolare non-depolarizzante, come parte del trattamento sintomatico di un cane affetto da una forma grave di tetano.

Animale – Un cane Pastore tedesco, SESSO, di 7 anni e mezzo di età e XX kg di peso.

Metodi – Il cane, affetto da tetano, viene riferito alla Clinica dell'Università per il peggioramento delle condizioni generali, con contrazioni muscolari incontrollabili nonostante il trattamento farmacologico. Durante il giorno il cane viene sedato con propofol e le contrazioni vengono controllate mediante un'infusione di rocuronio. L'entità del blocco neuromuscolare viene monitorato con il Train-Of-Four e l'accelerometria. Per problemi logistici ed economici durante la notte l'infusione di rocuronio viene interrotta e la sedazione viene mantenuta somministrando

acepromazina, pentobarbitone e midazolam in infusione.

Risultati – Nell’arco dei tre giorni di terapia il cane ha richiesto dosi crescenti di rocuronio, come testimoniato dal monitoraggio con Train-Of-Four e accelerometria. Quattro giorni più tardi l’intensità dei sintomi diminuisce e le infusioni di propofol e rocuronio vengono interrotte. L’infusione di midazolam viene interrotta il giorno successivo, ma il paziente muore improvvisamente due notti più tardi.

Conclusioni – La spiegazione più probabile per questa diminuzione nel tempo della risposta al rocuronio è una upregulation dei recettori dell’acetilcolina dovuta alla tossina tetanica, anche se altre possibili cause sia farmacocinetiche che farmacodinamiche vengono discusse.

Clinical relevance – Nei cani affetti da forme gravi di tetano l’aggiunta di un bloccante neuromuscolare alla terapia convenzionale potrebbe rivelarsi utile, anche se il farmaco dovrebbe sempre essere somministrato in base alla risposta individuale misurata con un monitor specifico.

Introduzione

In cani e gatti l’infezione da *Clostridium tetani* non è frequente e i sintomi, che sono caratterizzati da un aumento del tono muscolare, insorgono a distanza di cinque/dieci giorni dal contagio. Sebbene venga di solito riportato che la prognosi è generalmente fausta, malgrado le possibili complicanze respiratorie,¹ un recente studio retrospettivo condotto in un ospedale veterinario universitario riporta che 8 animali affetti da tetano su 13 sono morti o sono stati sottoposti ad eutanasia.² Il sintomo predominante del tetano è rappresentato da gravi contrazioni muscolari, le quali vengono generalmente trattate con farmaci ad azione centrale che rilassano la muscolatura, di solito benzodiazepine.¹ Tuttavia in letteratura è stato descritto anche il trattamento sintomatico con farmaci che bloccano la giunzione neuromuscolare (cioè bloccanti neuromuscolari, il cui acronimo inglese è NMBA). In questo lavoro descriviamo l’uso di un’infusione continua di un bloccante neuromuscolare non depolarizzante, il bromuro di rocuronio (d’ora in poi chiamato solo rocuronio) per il trattamento sintomatico di un cane affetto da una grave forma di tetano.

Caso clinico

Un Pastore Tedesco di 7 anni e mezzo viene riferito al Centro Veterinario per Piccoli Animali dell’Università di Vienna. Il cane, sottoposto ad ovarioisterectomia 14 giorni prima, dopo l’intervento chirurgico aveva sviluppato sintomatologia riconducibile ad una infezione da *Clostridium tetani*. Il peggioramento delle condizioni generali, con contrazioni muscolari incontrollabili nonostante il trattamento con acepromazina e diazepam, aveva indotto il veterinario curante all’invio all’ospedale veterinario universitario.

Nel tentativo di ridurre le contrazioni, vengono inizialmente somministrati acepromazina (Vanastress, Vana GmbH, Vienna, Austria) 0,01 mg kg⁻¹ ogni 8 ore e un’infusione continua (CRI) endovenosa di midazolam (Midazolam, Mayrhofer Pharmazeutika, Linz, Austria) alla dose di 1 mg kg⁻¹ h⁻¹. Dal momento che sette ore più tardi, nonostante la terapia, il cane ripresenta contrazioni spastiche delle estremità ed opistotono si opta per una

sedazione profonda associata alla somministrazione di un bloccante neuromuscolare che, pur richiedendo la ventilazione meccanica del soggetto, permetta di controllare la sintomatologia. Tuttavia a causa di limitazioni economiche del proprietario e di problemi di personale della struttura questo protocollo viene applicato solamente durante il turno diurno, mentre durante il turno notturno viene interrotto per essere ripreso il giorno successivo. Per tale ragione al termine del turno diurno la somministrazione di bloccante muscolare, la ventilazione meccanica e la sedazione profonda vengono interrotte, e vengono somministrati al loro posto acepromazina 0,01 mg kg⁻¹ IV ogni otto ore e un’infusione continua di midazolam alla dose di 0,5 mg kg⁻¹ h⁻¹ in combinazione con pentobarbitone (Vetanarcol, Intervet GmbH, Vienna, Austria) ad effetto (nell’arco delle 14 ore di turno notturno viene somministrata una dose totale di circa 6,2-9,8 mg kg⁻¹).

Il protocollo diurno, utilizzato per tre giorni consecutivi, prevede l’induzione con propofol ad effetto (3–3,5 mg kg⁻¹) e l’intubazione tracheale con un tubo endotracheale cuffiato da 11 mm di diametro interno. La sedazione profonda viene mantenuta mediante infusione costante di Propofol alla dose di 6-8 mg kg⁻¹ h⁻¹. Per la ventilazione meccanica viene utilizzato un ventilatore da terapia intensiva (Evita, Dräger, Lübeck, Germany) in modalità a controllo di pressione. La pressione inspiratoria di picco e la frequenza respiratoria vengono modificate in base all’andamento clinico con l’obiettivo di mantenere la CO₂ di fine espirazione tra 35 e 45 mmHg. Il tubo endotracheale viene pulito ad intervalli regolari con un aspiratore. Per il monitoraggio del blocco neuromuscolare si utilizza la stimolazione Train-Of-Four (TOF) abbinata all’accelerometria (TOF-Guard, Organon Teknica NV, Turnhout, Belgium). Viene stimolato il nervo peroneo posizionando gli elettrodi a cavallo del nervo peroneo sulla faccia laterale del ginocchio e la risposta muscolare viene misurata posizionando trasduttore di accelerazione sull’estremità dorsale del dito mediano. L’apparecchio così registra le contrazioni che seguono a 4 stimolazioni sopramassimali consecutive ad una frequenza di 2 Hz. Il TOF ratio è il rapporto tra la risposta alla quarta e alla prima contrazione. Il TOF viene registrato ogni 15 secondi per i primi cinque minuti, poi ogni cinque minuti. Inizialmente vengono somministrati 0,6 mg kg⁻¹ di rocuronio (Esmeron, Organon, BH Oss, Netherlands) in bolo, che dopo circa 45 secondi determinano un blocco del 100%, seguiti da un’infusione a velocità costante. Successivamente vengono somministrati boli aggiuntivi oppure viene modificata la velocità di infusione con l’obiettivo di mantenere sempre una contrazione su quattro in risposta alla stimolazione TOF. Nel corso del primo giorno l’infusione di rocuronio viene progressivamente aumentata da 0,28 mg kg⁻¹ h⁻¹ fino a 1 mg kg⁻¹ h⁻¹. Il secondo giorno l’infusione viene iniziata a 0,9 mg kg⁻¹ h⁻¹ e progressivamente aumentata fino a 1,2 mg kg⁻¹ h⁻¹. Il terzo giorno l’infusione varia da 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ a 1,6 mg kg⁻¹ h⁻¹. La quantità media utilizzata per il primo, secondo e terzo giorno, calcolando sia il bolo che l’infusione, risulta essere rispettivamente di 1 mg kg⁻¹ h⁻¹, 1,2 mg kg⁻¹ h⁻¹ e 1,6 mg kg⁻¹ h⁻¹. Il primo giorno, al momento del passaggio dal protocollo diurno a quello notturno, l’infusione di rocuronio viene interrotta e il blocco neuromuscolare viene antagonizzato somministrando un’iniezione lenta

di 0,02 mg kg⁻¹ di neostigmina (Normastigmin, Sigmapharm, Vienna, Austria) alla ricomparsa di due contrazioni al TOF e monitorando successivamente la frequenza cardiaca. Il secondo e terzo giorno non si ritiene necessario antagonizzare il blocco dal momento che il rapporto TOF è 0,9 e il paziente respira spontaneamente ed è in grado di mantenere la normocapnia.

Dal momento che nell'uomo è stato dimostrato che il tetano è doloroso,³ si decide di somministrare, sia di giorno che di notte, un'infusione continua di fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag Pharma, Vienna, Austria) alla dose di 3 mcg kg⁻¹ h⁻¹.

Vengono somministrate soluzioni di cristalloidi di varia composizione sulla base del monitoraggio dello stato acido-base, elettrolitico e glicemico del paziente, mentre il fabbisogno nutrizionale suddiviso in sei pasti nell'arco delle 24 ore viene somministrato tramite una sonda esofagostomica. Il decubito del paziente viene modificato ogni 4 ore, vengono somministrato un antibiotico, gli occhi vengono mantenuti umidi con un gel oftalmico, mentre il cavo orale viene aspirato e ripulito ad intervalli regolari. Vengono monitorati l'elettrocardiogramma, la pletismografia, la capnografia, la spirometria e la pressione arteriosa invasiva tramite un catetere vascolare posizionato nell'arteria metatarsale dorsale mentre lo stato di coscienza, inizialmente monitorato controllando i riflessi, dopo la somministrazione di rocuronio viene monitorato osservando l'aumento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Inoltre, utilizzando un catetere urinario a permanenza che permette il confronto della produzione urinaria con la somministrazione di fluidi e soluzione nutrizionale, vengono monitorate "entrate" e "uscite". Il quarto giorno, la diminuzione della gravità delle contrazioni muscolari permette di continuare il protocollo notturno anche durante il giorno, mentre il quinto giorno l'infusione continua di benzodiazepine viene interrotta e si mantiene la sola terapia con acepromazina. L'improvviso ed inspiegabile decesso del cane avviene due notti più tardi e, sfortunatamente, il proprietario non acconsente ad eseguire l'esame autoptico.

Discussione

Il tetano è causato dalla tetanospasmina (TS), una tossina prodotta dal *Clostridium tetani*. La tetanospasmina si lega alle terminazioni nervose, viene trasportata all'interno inclusa in vescicole e così trasportata al sistema nervoso centrale (SNC) utilizzando un trasporto assonale retrogrado.⁴ La tetanospasmina agisce a livello di quattro aree del sistema nervoso: la placca motrice del muscolo scheletrico, il midollo spinale, il sistema nervoso centrale e il sistema nervoso simpatico.⁵

A livello di placca motrice l'accumulo di tossina inibisce il rilascio di acetilcolina (ACh) che segue un normale stimolo, mentre provoca un aumento del rilascio ritmico che segue a stimoli specifici risultando in una contrazione muscolare continua.⁵

A livello di midollo spinale la tossina viene trasportata all'interno degli interneuroni inibitori (cellule di Renshaw) che si trovano nel corno dorsale e a questo livello inibisce il rilascio di acido gamma-amino-butyrico (GABA) e glicina.⁴ Questa inibizione dei neurotrasmettitori inibitori esita in una attività dei motoneuroni alfa che determina l'insorgenza dei segni clinici del tetano.¹

Nell'uomo è descritta un'attività convulsiva evidente causata

dagli effetti diretti della tetanospasmina a livello di sistema nervoso centrale,⁵ la cui sintomatologia clinica viene accentuata dalla stimolazione del soggetto.

Se viene interessato il sistema nervoso autonomo, può verificarsi un'eccessiva attività dei sistemi parasimpatico o simpatico,¹ e questa potrebbe essere la causa della morte improvvisa del nostro cane.

L'uso del rocuronio per il trattamento del tetano è già stato descritto in pazienti umani nei quali non era possibile controllare gli spasmi muscolari con le terapie convenzionali.⁶ Gli autori non sono a conoscenza di segnalazioni cliniche al riguardo negli animali. Bisogna tuttavia considerare che il mancato controllo delle contrazioni muscolari può favorire il verificarsi di problemi respiratori, fratture patologiche e insufficienza renale da rhabdmiolisi.⁵ Inoltre, il supporto ventilatorio viene considerato in letteratura una misura terapeutica fondamentale e a tale scopo si consiglia l'utilizzo di un bloccante neuromuscolare previa adeguata sedazione del paziente.³

I bloccanti neuromuscolari moderni, agendo praticamente solo a livello di giunzione neuromuscolare, e precisamente a livello del recettore dell'acetilcolina (AChR), non presentano significativi effetti sistemici e pertanto è possibile ottenere con rapidità e ripetibilità il rilassamento muscolare senza influenzare l'eccitabilità ed il funzionamento del sistema nervoso e dell'apparato cardiocircolatorio.⁷ Il recettore per l'acetilcolina è un canale ionico complesso che, una volta aperto, determina l'aumento del potenziale d'azione della placca neuromuscolare. I bloccanti muscolari cosiddetti competitivi si legano alle subunità alfa del recettore cosicché l'acetilcolina ha meno possibilità di legarsi e provocare l'apertura del canale.⁷

Nell'uomo i miorilassanti non depolarizzanti sono diventati i farmaci di scelta dopo che la succinilcolina ha indotto un'iperkalemia e un conseguente arresto cardiaco in due pazienti affetti da tetano.⁸ Nel caso qui descritto è stato utilizzato come bloccante neuromuscolare il rocuronio, un aminosteroide con una durata d'azione intermedia che è già stato utilizzato clinicamente nel cane sia in bolo che in infusione continua a diversi dosaggi in combinazione con anestetici inalatori ed infusioni di propofol. Il mantenimento di un blocco neuromuscolare parziale (una sola risposta al TOF) per 1,5-2 ore è stato descritto mediante somministrazione di un bolo iniziale pari a 0,5-0,6 mg kg⁻¹ seguito da un'infusione continua pari a 0,2-0,6 mg kg⁻¹ h⁻¹.^{9,10}

Un aspetto particolare del caso qui descritto è la necessità di aumentare il dosaggio di rocuronio nel corso dei 3 giorni di terapia per mantenere la stessa risposta al TOF. Malgrado la posologia sia ben standardizzata, la variabilità interindividuale è stata ben documentata in bibliografia e pertanto il monitoraggio strumentale del blocco viene considerato una necessità.⁷

L'aumento della dose richiesta per mantenere il blocco neuromuscolare nel tempo in pazienti affetti da tetano è già stato descritto nell'uomo. Numerosi sono i meccanismi farmacodinamici e farmacocinetici che possono spiegare la diminuzione di sensibilità al rocuronio nel nostro cane e quindi la necessità di aumentarne la dose nel tempo.

Un'alterazione farmacodinamica può essere causata da una modificazione nel numero o nella sensibilità dei recettori del-

l'acetilcolina, o in alternativa da un'alterazione nel suo rilascio o nella sua degradazione. Un aumento del numero dei recettori presenti sulla membrana cellulare viene definito come up-regulation. Questo avviene generalmente quando vi è un'esposizione cronica ad un antagonista o quando ci sono condizioni che diminuiscono la concentrazione di neurotrasmettitore. Generalmente un aumento nel numero dei recettori è solitamente associato ad un aumento della risposta all'agonista e ad una resistenza della risposta ad un antagonista competitivo (in questo caso il rocuronio). Oltre a ciò i muscoli colpiti dalla tetanospasmina diventano funzionalmente denervati e si assiste ad una up-regulation che favorisce la resistenza al farmaco bloccante neuromuscolare.¹²

Anche l'immobilità causa una proliferazione recettoriale. Nei cani la resistenza ai bloccanti neuromuscolari si può già presentare dopo soli quattro giorni di immobilizzazione.¹² Nel nostro caso il fatto che il cane fosse sedato e in decubito già da prima del ricovero presso la nostra struttura può aver giocato un ruolo nello sviluppo della resistenza al rocuronio.

Un'altra causa di up-regulation dei recettori può essere la somministrazione cronica di un antagonista competitivo. Nei ratti la somministrazione cronica di dosi non paralizzanti di un bloccante neuromuscolare competitivo induce la proliferazione dei recettori dell'acetilcolina.¹³ Sono stati descritti numerosi casi di resistenza agli effetti dei bloccanti neuromuscolari in pazienti ricoverati in terapia intensiva o dopo un loro uso prolungato.^{14,15}

In teoria in questo cane l'infusione di rocuronio potrebbe anche aver causato una up-regulation dei recettori, anche se nei ratti dello studio menzionato in precedenza l'infusione era durata due settimane,¹³ mentre nel nostro caso il cane ha mostrato un aumento della sensibilità già dopo il primo giorno.

Oltre a tutto ciò che è stato discusso in precedenza anche un aumento della sensibilità del recettore dell'acetilcolina può giocare un ruolo importante nella resistenza ai bloccanti neuromuscolari. La sensibilità del recettore è strettamente collegata alla sua "maturità". La cellula postgiunzionale innervata sintetizza un tipo di recettore dell'acetilcolina maturo, ma i nuclei del muscolo hanno dei geni per la sintesi di un altro recettore per l'acetilcolina definito "immaturato". Questi geni vengono attivati solamente se non c'è attività del muscolo o se non c'è un contatto attivo con il nervo come avviene a causa degli effetti periferici della tetanospasmina, in seguito all'immobilità o all'esposizione cronica ai bloccanti neuromuscolari.^{12,13} Inoltre, i recettori non si trovano solo a livello della giunzione neuromuscolare, ma anche in aree extragiunzionali dove sono meno sensibili ai bloccanti neuromuscolari.¹²

Il rilascio e la degradazione dell'acetilcolina possono essere influenzati da meccanismi umorali, in particolare dalla sintesi di mediatori come le catecolamine, le prostaglandine e gli enzimi idrolitici che causano una diminuita sensibilità ai bloccanti neuromuscolari nei pazienti ustionati.¹²

Il tetano in forma grave, come quando accompagnato da intensi spasmi muscolari, può causare traumi muscolari. Gli animali che presentano un grave trauma muscolare possono manifestare una resistenza ai bloccanti muscolari non-depolarizzanti,¹⁶ che può essere ricondotta ai meccanismi sopra citati.

Cause farmacocinetiche della resistenza ai bloccanti neuromu-

scolari possono essere legate ad un aumento del metabolismo od escrezione del rocuronio. Nell'uomo il rocuronio viene deacetilato a livello epatico ed escreto quasi esclusivamente attraverso la bile, mentre nei gatti più del 50% della dose somministrata viene eliminata immodificata con la bile.⁷ Clinicamente la resistenza ai bloccanti neuromuscolari durante il tetano è stata osservata in pazienti umani trattati con pancuronio ed in cui sono state documentate elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco,¹⁷ ma in veterinaria non vi sono casi analoghi documentati da dati farmacocinetici.

Nei pazienti nei quali si utilizzano i bloccanti neuromuscolari è importante assicurare l'incoscienza. Segni comuni di un piano di anestesia inadeguato sono l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, la salivazione, la lacrimazione e contrazioni muscolari isolate, soprattutto nella regione della testa.¹⁸ Individuare una risposta simpatica usando un monitoraggio invasivo e verificare un adeguato stato di incoscienza prima della somministrazione di un bloccante sono le principali metodiche per garantire l'incoscienza.¹⁸ Per la gestione del caso sono quindi necessarie attrezzature adeguate per il monitoraggio sia del paziente che del blocco neuromuscolare. Nel cane l'acepromazina è già stata utilizzata clinicamente per ridurre l'ansia e facilitare il controllo delle contrazioni muscolari,^{19,20} e per questo motivo abbiamo deciso di utilizzarla anche nel nostro paziente.

Conclusioni

L'utilizzo di un bloccante neuromuscolare in aggiunta alla terapia convenzionale potrebbe rivelarsi utile nella terapia di cani affetti da una forma grave di tetano. A conoscenza degli Autori, questo è il primo caso in veterinaria che documenti una diminuita sensibilità ai bloccanti neuromuscolari in un animale affetto dal tetano. Abbiamo infatti descritto una crescente resistenza al rocuronio che si è tradotta in una difficoltà nel mantenere il livello desiderato di blocco neuromuscolare. La causa più probabile di questo fenomeno è un aumento del numero di recettori dell'Acetilcolina causato dagli effetti periferici della tetanospasmina, sebbene la presenza contemporanea di altre cause come l'immobilità o alterazioni farmacocinetiche non possa essere completamente esclusa.

Nel nostro caso, il monitoraggio del blocco neuromuscolare ha permesso di documentare l'insorgenza e l'evolversi della resistenza al bloccante neuromuscolare non depolarizzante, oltre che di modificarne la somministrazione in base alla risposta clinica.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare l'intero staff della Clinica di Anestesia per l'aiuto nella gestione diurna e notturna del caso in oggetto.

Bibliografia

1. Oliver J, Lorenz M, Kornegay J. Handbook of Veterinary Neurology. 3rd ed. 1997, Philadelphia: WB Saunders
2. Bandt C, Steinberg T, Shaw S. Clostridium tetanus infection in 13 dogs and one cat (abstr). J Vet Emerg Crit Care 2004; 14:S1-S17

3. Donta S. Tetanus. In: Irwin R, Cerra F, and Rippe J. (Eds), *Intensive Care Medicine*. 1998, Lippincott, Williams & Wilkins. p.1187-1188
4. Coleman E. Clostridial neurotoxins: tetanus and botulism. *Comp Cont Edu* 1998; 20:4-10
5. Tobias JD. Anesthetic implications of tetanus. *South Med J* 1998; 91:384-387
6. Anandaciva S, Koay CW. Tetanus and rocuronium in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1996; 51:505-506
7. Hall L, Clarke C, Trim C. Relaxation of skeletal muscles. In: Hall L, Clarke C, and Trim C (Eds), *Veterinary anaesthesia*. 2001, W.B. Saunders: London. p.149-178
8. Roth F, Wuthrich H. The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 1969; 41:311-316
9. Hagmüller K. Das Muskelrelaxans Rocuroniumbromid als Dauertropfinfusion in der Kombinationsanästhesie beim Hund und dessen Antagonisierung mit Neostigmin und Atropin - eine klinische Studie, in *Klinik für Chirurgie und Augenheilkunde*. Thesis, 2002, Veterinärmedizinische Universität Wien. p.76
10. Alderson B, Senior MJ, Jones RS, et al. The use of the non-depolarizing neuromuscular blocking drug rocuronium administered by continuous infusion in dogs. In: *AVA Spring Meeting*. 2005. Rimini, Italy
11. Chiu JW, Tsou CH, Liou JT, et al. Transient cross-resistance to neuromuscular blocking agents in a patient with tetanus. *Anesthesiology* 2003; 98:579-581
12. Martyn JA, White DA, Gromert GA, et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76:822-843.
13. Hogue CW Jr, Ward JM, Itani MS, Martyn JA. Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine. *J Appl Physiol* 1992; 72:1326-1331
14. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL. Increased requirements for continuously infused vecuronium in critically ill patients. *Anesth Analg* 1989; 69:518-521
15. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH. Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. *Crit Care Med* 1995; 23:815-821
16. Jones, R., Neuromuscular Blockade. In: Seymour C and Gleed R (Eds), *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. 1999, BSAVA: Shurdington. p.109-117.
17. Duvaldestin, P., Gibert C, Henzel D, et al. Pancuronium blood level monitoring in patients with tetanus. *Intensive Care Med* 1979; 5:111-114
18. Flaherty D, Auckburally A. Muscle relaxants. In: Seymour C, Duke-Novakowski T (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2007, BSAVA: Quedgeley. p.156-165
19. Linnenbrink T, McMichael M. Tetanus: pathophysiology, clinical signs, diagnosis and update on new treatment modalities. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16:199-207
20. Low RM, Lambert RJ, Pesillo SA. Successful management of severe generalised tetanus in two dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16:120-127

